

Aus dem Institut für Experimentelle Chirurgie
der Technischen Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Günther Blümel

Vorgelegt über Prof. Dr. med. vet. Wilfried Kraft,
Vorstand der Medizinischen Tierklinik , Lehrstuhl I
der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

**Die Anästhesie bei der Ratte mit
Carfentanyl (R 33799) und Etomidate (R 26490)**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

von

Carola Scholz
aus Augsburg

München 1980

1981



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548325_0006

Aus dem Institut für Experimentelle Chirurgie
der Technischen Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Günther Blümel

Vorgelegt über Prof. Dr. med. vet. Wilfried Kraft,
Vorstand der Medizinischen Tierklinik, Lehrstuhl I
der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Die Anästhesie bei der Ratte mit
Carfentanyl (R 33799) und Etomidate (R 26490)

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

von

Carola Scholz
aus Augsburg

München 1980



Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät

der Ludwig-Maximilians-Universität München

Dekan: Prof. Dr. med. vet. J. von SANDERSLEBEN

Referent: Prof. Dr. W. Kraft

Korreferent: Prof. Dr. Dr.h.c. H. Schebitz

Tag der Promotion: 27. Februar 1981

I. INHALT

Seite

I. INHALT

1

II. HAUPTTEIL

1. Einleitung

4

1.1. Allgemeine Forderungen an eine Versuchstiernarkose

4

1.2. Möglichkeiten für die Narkose bei Ratten

6

2. Literaturteil

2.1. Inhalationsnarkosen

8

2.2. Barbituratnarkosen

9

2.3. Die Neuroleptanalgesie mit Droperidol und Fentanyl

10

2.4. Die Neuroleptanalgesie mit Fentanyl, Fluanison
und Diazepam

12

2.5. Die Ketamin-Xylazin-Narkose

13

2.6. Die Etomidate-Fentanyl-Anästhesie

15

2.7. Weitere Narkosemethoden bei Ratten

16

2.8. Die Carfentanyl-Etomidate-Anästhesie

17

2.8.1. Carfentanyl

18

2.8.2. Etomidate

19

3. Eigene Untersuchungen

3.1. Material und Methoden

23

3.1.1. Medikamente

23

3.1.1.1. Carfentanyl

23

3.1.1.2. Etomidate

23

3.1.2. Versuchstiere

23

3.1.3. Untersuchte Parameter; Geräte

24

3.1.3.1. Atmung

24

3.1.3.2. Kreislauf

25

	Seite
3.1.4. Methoden	27
3.1.4.1. Vorversuch	27
3.1.4.2. Hauptversuche	31
3.1.5. Durchgeführte Versuchsreihen	35
3.2. Ergebnisse	37
3.2.1. Vorversuch	37
3.2.1.1. Dosiswirkung	37
3.2.1.2. Reflexprüfung	38
3.2.2. Hauptversuch (V)	40
3.2.2.1. Klinischer Verlauf	40
3.2.2.2. Meßergebnisse	43
3.2.2.2.1. Atmungsparameter	43
3.2.2.2.2. Kreislaufparameter	46
3.2.2.2.3. Hämatokritwerte	49
3.2.3. Zusatzversuche	49
3.2.3.1. Zur Antagonisierung mit Naloxon	49
3.2.3.2. Zur Beeinträchtigung der Muskulatur	53
3.2.3.3. Zur Beeinflussung der Körpertemperatur	53
3.2.4. Hauptversuch (X)	54
3.2.4.1. Reflexprüfung	54
3.2.4.2. Meßergebnisse	54
3.2.5. Hauptversuch (Y)	59
3.2.5.1. Klinischer Verlauf	59
3.2.5.2. Meßergebnisse	59
3.2.6. Hauptversuch (Z)	65
3.2.6.1. Klinischer Verlauf	65
3.2.6.2. Meßergebnisse	65

	Seite
<u>4. Diskussion</u>	
4.1. Zu Carfentanyl allein	71
4.2. Zu Etomidate allein	72
4.3. Zur Kombination von Carfentanyl und Etomidate	73
4.4. Zusatzversuche	80
4.4.1. Antagonisierung mit Naloxon	80
4.4.2. Beeinträchtigung der Muskulatur	80
4.4.3. Beeinflussung der Körpertemperatur	80
4.5. Geschlechtsbedingte Unterschiede	81
4.6. Kritische Betrachtung der Beobachtungen und Meßwerte	81
4.6.1. Reflexprüfung	81
4.6.2. Blutgaswerte	83
4.6.3. Vorwerte (Wachwerte)	83
4.7. Anwendungsmöglichkeiten der Anästhesie	84
<u>5. Anhang</u>	
5.1. Anästhesiezeiten	86
5.2. Physiologische Werte bei Ratten	89
5.3. Statistische Auswertung	90
<u>III. VERZEICHNIS DER ABKÜRZUNGEN UND SYMBOLE</u>	115
<u>IV. VERZEICHNIS DER ABBILDUNGEN</u>	117
<u>V. ZUSAMMENFASSUNG (Summary)</u>	119
<u>VI. LITERATURANGABEN</u>	121

Danksagung

Lebenslauf

II. HAUPTTEIL

1. Einleitung

1.1. Allgemeine Forderungen an eine Versuchstiernarkose

Zahlreiche Anästhesiemethoden sind für die Ratte bereits bekannt. Sie bieten jedoch wegen zu langer Narkosedauer oder zu großer Inkonstanz keine zufriedenstellende Methode (24).

So liegen die Angaben für Droperidol-Fentanyl (Innovar-Vet^R) in bezug auf die Toleranzdauer zwischen 30 und 100 min bei einer Erholungszeit von 1 - 2 Std. (120, 68, 77). Für Droperidol-Fentanyl (Thalamonal^R) beträgt die Anästhesiedauer für niedrige Dosierungen zwischen 90 und 120 min (23) und für hohe Dosierungen zwischen 3 und 4 Std. (114).

Für Ketamin-Xylazin (Ketanest-Rompun^R) liegt die Toleranzdauer zwischen 15 und 60 min und die Erholungszeit bei 4 Std. (99, 115).

Für Fentanyl-Fluanison (Hypnorm^R) liegen die Erholungszeiten je nach Dosis zwischen 4 und 7 Std., bei einer Toleranzdauer von 70 bis 190 min (39).

Bei der Verwendung von Barbituraten muß man mit Erholungszeiten von vielen Stunden rechnen (86, 98, 105, 111, 130). Bei Thiobarbituraten (z. B. Thiogenal^R) dauert die Toleranzphase je nach Dosis zwischen 20 und 120 min (86, 130)

(siehe Anhang: Anästhesiezeiten)

Es wäre daher wünschenswert, eine kürzer dauernde, einheitlich wirkende Anästhesiemethode zu entwickeln und besonders die Rekonvaleszenzphase zu verkürzen.

Die Anforderungen an eine Versuchstieranästhesie sind vielfältig:

Es muß eine gute Analgesie, also Schmerzfreiheit, eine gute Muskelrelaxation und Bewußtlosigkeit, Empfindungslosigkeit oder allgemeine Dämpfung erreicht werden (45). Die Reflexerregbarkeit sollte auf ein Minimum reduziert sein.

Die Narkosewirkung sollte schnell eintreten und nur kurz andauern. Sehr erwünscht wäre die Möglichkeit einer bedingten Steuerbarkeit durch Antagonisierung bzw. durch die Möglichkeit der Nachdosierung, so daß die Narkosedauer auf den jeweiligen Eingriff abgestimmt werden kann.

Die Aufwachphase sollte kurz und unkompliziert sein (kurzer Nachschlaf, keine Excitationen, keine übermäßige Auskühlung) und möglichst rasch zu einer vollständigen Rekonvaleszenz führen.

Atmung und Kreislauf sollten wenig beeinflußt und Nebenwirkungen wie z. B. die Reizung der Schleimhäute und erhöhte Bronchosekretion sollten möglichst gering gehalten werden.

Die Sicherheitsbreite ($LD_{50} : ED_{50}$) der Medikation sollte möglichst groß sein. Die Narkosebedingungen sollten gut reproduziert werden können, d. h. individuelle Unterschiede sollten gering sein.

Schließlich sollte das Medikament einfach, z. B. intramuskulär zu injizieren sein, weil die intravenöse Injektion (bei Ratten in die Schwanzvene) für Ungeübte sehr schwierig ist und die intraperitoneale Injektion Unsicherheiten birgt, da leicht der Darm, die Blase oder andere Organe getroffen werden können. Nach MERKENSCHLAGER und HILLER muß man dabei mit bis zu 20 % Fehlinjektionen rechnen (86).

1.2. Möglichkeiten für die Narkose bei Ratten

Neben den Inhalationsnarkosen (z. B. mit Äther und Halothan) und den Injektionsnarkosen mit nur einem Medikament (Mononarkosen, z. B. Barbiturate) kommen bei der Ratte als Injektionsnarkose mehrere Kombinationsanästhesien in Frage.

Dabei werden die 3 wichtigsten Komponenten einer Narkose: Analgesie, Hypnose und Muskelrelaxation von verschiedenen Medikamenten, die sich gegenseitig ergänzen, abgedeckt.

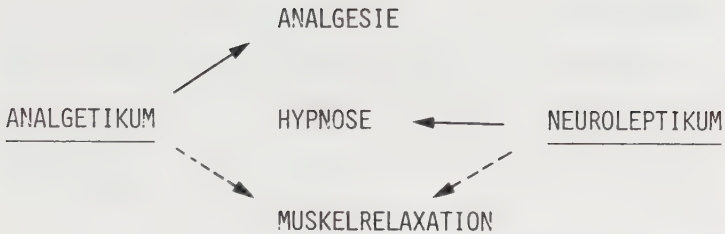
Bei der Neuroleptanalgesie wird ein starkes, morphin-ähnliches Analgetikum mit einem Neuroleptikum (Major Tranquillizer) kombiniert. Das Ergebnis ist ein Zustand der Analgesie und zentralvenösen Dämpfung, der an eine Allgemeinnarkose grenzt. Die zentralnervöse Dämpfung erstreckt sich auf die Psyche, auf die Spontanmotorik und auf das vegetative Nervensystem.

Die Tiere sind durch Geräusche weckbar. Der Blutdruck wird gesenkt (~10 %), der Stoffwechsel geht auf Grundumsatzwerte zurück und es entsteht eine Atemdepression.

Neuroleptika dämpfen Stress-Folgeerscheinungen, sie potenzieren Narkotika und Analgetika, führen jedoch selbst nicht zur Narkose. In hohen Dosen bewirken sie Katalepsie. Zu Beginn einer Narkose auftretende Excitationen werden durch Neuroleptika abgeschwächt (45).

Beispiele für die Neuroleptanalgesie sind: (39, 111, 130, 134)

- 1) Combelen^R bzw. Megaphen^R und Polamivet^R
- 2) Droperidol und Fentanyl (Innovar-Vet^R, Talamonal^R)
- 3) Fluanison und Fentanyl (Hypnorm^R)

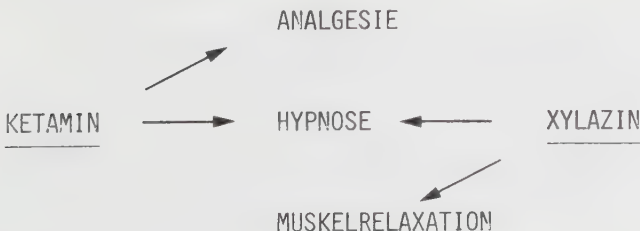


- - - nur in der Kombination!

Bei der Ketamin-Xylazin-Narkose bewirkt das Ketamin allein Analgesie und Bewußtlosigkeit, aber nur eine „dissoziative Anästhesie“, bei der die Tiere eine Muskelstarre aufweisen, die der beim decerebrierten Tier gleicht (39, 86, 94, 111, 129)

Der Zusatz von Xylazin bewirkt eine starke Sedation und Muskelrelaxation und kompensiert damit die Muskelstarre von Ketamin (45, 99).

Ketamin kann auch mit dem Neuroleptikum Promazin kombiniert werden, das ebenfalls die Muskelstarre von Ketamin kompensiert und eine ausreichende Muskelrelaxation bewirkt. (92)



2. Literaturteil

Nach dieser Übersicht soll hier kurz auf die gängigen Narkoseformen bei der Ratte eingegangen werden.

2.1. Inhalationsnarkosen

Die Äthernarkose wird bei der Ratte meist im offenen System angewendet (111, 130). Es ist jedoch sehr schwierig, Äther während eines Eingriffs richtig zu dosieren, wenn keine Hilfsperson zur Verfügung steht, da die Spanne zwischen einem schnell und unerwartet eintretenden Atemstillstand und der beim Abfluten rasch wieder einsetzenden Reflexerregbarkeit sehr klein ist (105). Das führt sicherlich mit zu der hohen Letalitätsrate von bis zu 20 % (81). Äther führt auch zu einer Reizung der Schleimhäute (86) und teilweise zum Laryngospasmus (81).

Äther selbst ist explosiv.

Trotzdem ist die Inhalationsnarkose für kurze Eingriffe, oder für Eingriffe, bei denen sich die Tiere rasch von einer Narkose erholen sollen, bis jetzt sehr wichtig.

Halothan und Methoxyfluran sind ebenso gut brauchbar für die Inhalationsnarkose bei Ratten. (110)

Sie sind nicht explosiv, aber teurer und aufwendiger als Äther (111, 108). Zur Narkoseeinleitung werden 4 % (auch 3 %) Halothan verwendet, zur Aufrechterhaltung der Narkose benötigt man nur noch 1 % (auch 0,5 %) (86). Nach MAULDERLEY (83) beträgt die Einleitungskonzentration für Halothan 5 % und die Erhaltungskonzentration 0,5 - 1,5 %.

Die Erholungszeit nach Halothan und Methoxyfluran beträgt 30 - 40 min nach Inhalationsende (111).

Die Unterschiede zwischen Halothan und Enfluran sind sehr gering: nach SIEVENPIPER (109) besteht kein Unterschied zwischen diesen beiden Inhalationsnarkotika in bezug auf die Nierenclearance bei Ratten. Man könnte einen Vorteil von Enfluran darin sehen, daß das Schlagvolumen während der Narkose gleichbleibt, während es unter Halothan absinkt (88).

2.2. Barbituratnarkosen

Über 30 Jahre lang war dies die vorwiegend verwendete Narkose bei Versuchstieren (11). Barbiturate können wegen ihrer starken lokalen Reizwirkung nur i. v. oder i. p. injiziert werden, was einige Übung erfordert.

Dosierungsangaben können nur als Richtlinien gelten, da mit Alter, Geschlecht, Rasse und Gewicht der Tiere große Unterschiede in bezug auf die Barbituratempfindlichkeit bestehen. Auf der anderen Seite ist die Sicherheitsbreite ($LD_{50} : ED_{50}$) jedoch gering (111). Das führt bei der nicht steuerbaren Barbituratnarkose häufig (bis zu 20 %) zu Todesfällen (98).

Nach GREEN (39) führt die schwere Atemdepression bei dieser Narkose jedoch nur dann zu tödlichen Komplikationen, wenn die Tiere eine chronisch-respiratorische Krankheit haben, stark auskühlen oder wenn bei langen Operationen häufig nachdosiert wird.

Barbiturate sind jedoch bei langen Narkosen mit völliger Immobilisation der Tiere heute oft noch erforderlich. (31)

Barbiturate wirken außerdem parasympatikomimetisch, bewirken Laryngo- und Bronchospasmen und vermindern die Koronardurchblutung mit langdauernder Verminderung der Herzleistung (82).

Bei Ratten kommen hauptsächlich die Barbiturate Pentobarbital, Hexobarbital, Methidural in Frage.

a) Pentobarbital: (Nembutal^R, Narcoren^R) bewirkt eine mittellange Narkose (30 - 90 min, je nach Dosierung) mit langem Nachschlaf (3 - 5 Std.), Kreislauf- und Atemdepression (86, 98, 130). Die Dosierungen schwanken zwischen 30 mg/kg KG für eine leichte Anästhesie und 50 mg/kg KG für eine tiefe, lange Anästhesie (86, 111).

b) Hexobarbital: (Evipan^R) bewirkt eine kurze Narkose (30 - 180 min, aber auch bis zu 6 Std.; je nach Dosierung) mit mäßig langem Nachschlaf und häufigen Excitationen (86, 111). Die Dosierungen werden mit 50 - 240 mg/kg KG angegeben (86, 105, 130).

c) Methidural: (Thiogenal^R) bewirkt eine kurze Narkose (20 - 120 min, je nach Dosierung) mit kurzem Nachschlaf (1 Std.) und kaum Excitationen (86, 111). Die Dosierungen gehen von 30 mg/kg KG i. v. bis zu 150 mg/kg KG i. p. (86, 111).

2.3. Die Neuroleptanalgesie mit Fentanyl und Droperidol

Thalamonal^R = 2,5 mg/ml Droperidol und 0,05 mg/ml Fentanyl.

Innovar-Vet.^R = 20 mg/ml Droperidol und 0,4 mg/ml Fentanyl.

Hierbei wird Fentanyl, ein Analgetikum, das wesentlich stärker wirkt als Morphin (nach WURSTER (134) 400 x, nach LEROY (75) 100 - 400 x, nach SOMA (111) 100 x und nach GREEN (39) 20 - 100 x stärker), mit dem Neuroleptikum Dehydrobenzperidol^R = Droperidol, das eine sehr große Sicherheitsbreite aufweist (63, 114), kombiniert. Diese

Neuroleptanalgesie führt zu einer guten Analgesie und Sedation (nach TOBER-MAYER (121) ist die Analgesie jedoch nicht befriedigend) und kann i. m. appliziert werden. Die Sicherheitsbreite ist sehr groß: $LD_{50} : ED_{50} = 25$ (120). Nach JOHNES und SIMMONS (1968) jedoch besteht hier Katalepsie und die akustische Empfindlichkeit ist erhalten (Weckbarkeit!) (68). Operationen an Blutgefäßen und Ausführungsgängen führen gelegentlich zu Abwehrreaktionen der Tiere (114).

Will man völlige Muskelrelaxation erhalten, so kann man Fentanyl und Droperidol mit Pentobarbital kombinieren. Allerdings ist die Narkose und der Nachschlaf dann wesentlich länger. (31)

Die Dosierungsangaben für Innovar-Vet^R sind sehr verschieden:

Die geringste Dosierung von 0,13 ml/kg KG reicht für experimentelle Zahnbehandlungen aus. Die Neuroleptanalgesie dauert dabei etwa 30 min, die Erholungszeit 1 - 2 Std. (77).

Weitere Angaben gehen von 0,16 ml/kg KG bis 0,5 ml/kg KG. Letzteres reicht für Laparotomien und Bulbusenukleationen aus. Die Analgesie (Zwischenzehenreflex negativ) dauert dabei 90 min, die Anästhesie insgesamt 100 min (65, 120). JOHNES und SIMMONS geben als optimale Dosierung 2 ml/kg KG an. Dabei dauert die Neuroleptanalgesie 30 - 60 min an und ist für Splenektomien ausreichend (68). Nachdosierungen sind jederzeit möglich (68). Die Erholungszeit kann mit Levallorphan verkürzt werden (120).

Für Thalamonal^R variieren die Dosierungsangaben ebenfalls:

Bei Gabe von 3 ml/kg KG dauert die Neuroleptanalgesie 90 - 120 min (23). Gibt man Tieren unter 200 g KG 1,0 ml und Tieren über 200 g KG 1,5 ml, so dauert die Neuroleptanalgesie 3 - 4 Std. (114). JANSSEN (65) empfiehlt 2 - 4 ml/kg KG.

Beide Autoren (23, 114) geben Nachdosierungen an.

Für die Kombination mit Pentobarbital ist die Dosierung 9 mg/kg KG Droperidol, 180 µg/kg KG Fentanyl ($\approx 0,5$ ml/kg KG Innovar-Vet^R), 18 µg/kg KG Atropin und 15 min später 15 mg /kg KG Nembutal intraperitoneal. Dabei dauert dann die Narkose 30 min bis zu 2 Std. und ist für Knochenchirurgie, Implantationen und Radiographie ausreichend (31).

2.4. Die Neuroleptanalgesie mit Fentanyl, Fluanison und Diazepam

Hier werden ein Analgetikum: Fentanyl, ein Neuroleptikum: Fluanison (=Hypnorm^R) und ein Sedativum oder Minor Tranquillizer: Diazepam (=Valium^R) miteinander kombiniert und so erreicht man eine Neuroleptanalgesie mit guter Muskelrelaxation (39, 121). Hypnorm^R ohne Diazepam ergibt bei einer Dosierung von 0,5 ml/kg KG nur eine gute Analgesie und Sedation mit mäßiger Muskelrelaxation, wobei nur Laparotomien möglich sind. Für kompliziertere Operationen ist eine höhere Dosierung von 1,0 - 1,5 ml/kg KG nötig, um gute Muskelrelaxation zu erhalten. Dabei dauert die Neuroleptanalgesie schon 80 bzw. 165 min und die Aufwachzeit 136 bzw. 186 min. Die vollständige Erholung ist erst nach 420 min erreicht. Außerdem macht sich die schwere Atemdepression von 57 bzw. 40 Atemzügen/min mit Cyanose (bei 1,5 ml/kg KG) bemerkbar (39). Bei Kombination mit Diazepam reicht dagegen die Dosierung von 0,5 ml/kg KG Hypnorm^R aus und die zusätzliche Diazepamdosis beträgt 2,5 mg/kg KG. Diazepam hat eine außerordentlich große Sicherheitsbreite. Die Toleranzdauer beträgt hier 90 min, der Nachschlaf 4 - 5 Std. (39, 121). Allerdings erhält jedes Tier 2 Injektionen: Hypnorm i. m. und Diazepam i. p..

Beim Hund kann Fentanyl-Fluanison (Hypnorm^R) mit Metomidate (Hypnodil^R) kombiniert werden (22). Diese Kombination

erweist sich als zuverlässige Anästhesiemethode, die der Propionylpromazin (Combelen^R)-Methadon (Polamivet^R)-Narkose in mancherlei Hinsicht überlegen ist. Z. B. wirkt Fentanyl-Fluanison-Metomidate im Gegensatz zur Propionylpromazin-Methadon-Anästhesie stabilisierend auf die Herzfunktion, steigert die Effektivität der Atmung und bewirkt eine bessere Muskelrelaxation.

2.5. Die Ketamin-Xylazin-Narkose

Ketamin (Vetalar^R, Ketanest^R) allein bewirkt eine „dissoziative Anästhesie“ mit Analgesie und Katalepsie (129). Es kommt nicht zur Hypnose, und einige Schutzreflexe wie Laryngeal-, Pharyngeal-, Bronchial- und Augenreflexe bleiben erhalten, außerdem kommt es zu verstärkter Salivation (129). Die Tiere sind bewußtlos (39, 111). Ketamin hat eine sehr große Sicherheitsbreite, was in den sehr unterschiedlichen Dosierungsangaben zum Ausdruck kommt:

0,1 - 10 mg/kg KG i. v. (118); 25 - 75 mg/kg KG i. m. (94)

40 mg/kg KG i. p. (127); 44 mg/kg KG i. m. (129);

75 mg/kg KG i. p. (127, 128); auch 125 mg/kg KG

mit einer Nachdosierung von 62,5 mg/kg KG nach $1/2$ Stunde.

Dabei beträgt die Narkosedauer 1 Stunde (88). Bei einer Dosis von 175 mg/kg KG i. m. beträgt die Narkosedauer ebenfalls eine Stunde, die Tiere bewegen jedoch immer noch Kopf und Beine (99). Die Schlafzeit ist abhängig vom Alter und vom Geschlecht der Ratten (127). Die Toleranzentwicklung gegenüber Ketamin bei wiederholter Verabreichung geht mit einer beschleunigten Metabolisierung in der Leber einher und beeinflußt auch die Schlafzeit (79, 80, 128)

Xylazin (Rompun^R) allein bewirkt keine ausreichende Analgesie, aber eine tiefe Sedation und Muskelrelaxation. Einige Reflexe bleiben erhalten (39, 99). Die Dosierung beträgt hier 26 mg/kg KG (99).

Mit der Kombination von Ketamin und Xylazin erhält man eine Anästhesie mit guter Analgesie, guter Muskelrelaxation und völliger Bewußtlosigkeit. Selbst der Zwischenzehenreflex und der Kornealreflex sind verschwunden. Dabei entsteht jedoch meist ein Bulbusvorfall und die Kornea trocknet leicht aus. Die meisten Tiere urinieren während der Anästhesie (99).

Auf die Trächtigkeit hat diese Anästhesie bei Ratten keine negativen Einflüsse (115), obwohl der oxytocinartige Effekt von Xylazin auf den trächtigen Uterus nachgewiesen wurde (89).

Die Dosierungsangaben sind recht einheitlich:

Ketamin/Xylazin i. m. =

87/13 mg/kg KG [130/20; 174/26; 261/39 mg/kg KG] (99);

100/16 mg/kg KG (23);

80/10 mg/kg KG, [90/10 mg/kg KG] (115).

Bei der niedrigsten, in bezug auf die Analgesie ausreichenden Dosis (87/13 mg/kg KG) beträgt die Toleranzdauer 15 - 30 min und die Spontanaktivität setzt nach 3,8 Std. wieder ein (99). Bei der Dosierung 100/16 mg/kg KG beträgt die Toleranzdauer 90 - 120 min, es kann nachdosiert werden (23).

Bei der höchsten Dosierung von 261/39 mg/kg KG setzt die Spontanaktivität erst nach 10,8 Std. wieder ein und die Atemfrequenz sinkt auf 37 Atemzüge/min ab (99).

Wird Ketamin mit dem Neuroleptikum Promazin kombiniert, erhält man ebenfalls eine gute Analgesie mit Muskelrelaxation und Sedation.

Als Dosierung wird 75 mg/kg KG für Ketamin, 5,625 mg/kg KG für Promazin und 0,047 mg/kg KG für Aminopentamid angegeben (=Ketaset plus^R). Nach 4 min setzt eine 50 min lange Anästhesie ein, gefolgt von 30 min Nachschlaf (92).

Häufig angewendet wird die Ketamin-Xylazin-Narkose bei Katzen.

Bei dieser Tierart tritt in der Einschlaf- und in der Aufwachphase häufig ein Brechreiz auf. Auch ist die Atemfrequenz während des Toleranzstadiums bis zu nahezu 50 % des Ausgangswertes (74) verlangsamt. Es kann bei höheren Xylazindosen zu einem Atemstillstand kommen. Diese Gefahr ist wesentlich geringer und auch die Häufigkeit des Erbrechens kann verringert werden durch geringere Dosen von Xylazin und durch s.c. Applikation (19).

Nach ERHARDT (19) ist die Atemfrequenz unter Ketamin/Xylazin weniger verlangsamt als unter Fentanyl-Metomidate und die Blutgaswerte (P_{aO_2} , P_{aCO_2} , pH_a) sind nahezu unverändert gegenüber den Ausgangswerten.

Dagegen sind nach dieser Arbeit die Herz-Kreislaufparameter unter Ketamin-Xylazin stärker beeinflußt als unter Fentanyl-Metomidate.

Nicht so deutlich kommt dieser Unterschied beim Vergleich der beiden Narkosearten durch LAGERWEY und STOLCK heraus (74).

2.6. Die Etomidate-Fentanyl-Anästhesie

COLPAERT und NIEMEGERES (12) beschreiben, daß Etomidate allein bei der Ratte Sedation (Stellreflex negativ) und Muskelrelaxation bewirkt, jedoch keine Analgesie (der tail-withdrawal-Reflex bleibt positiv). Fentanyl allein bewirkt eine dosisabhängige Analgesie, Muskelstarre + Katatonie, Exophthalmus und vorübergehend auch Cyanose.

Die beiden Medikamente potenzieren sich derart, daß Fentanyl die Sedation, die Muskelrelaxation und auch den Lidschluß verlängert, die durch Etomidate erzeugt werden.

Etomidate antagonisiert die Hypertonie, die Katalepsie und den Exophthalmus durch Fentanyl.

Die Wirkung der Kombination hängt von der Fentanyldosis ab:

Dosierung

[mg/kg KG]:	0,02Fent/2,5Eto	0,04/2,5	0,08/2,5
TWD neg.	20 min	60 min	90 min
Muskeltonus neg.	5 min	15 min	20 min
LRR	5 min	20 min	50 min

Sowohl Fentanyl als auch Etomidate wurden i. v. appliziert, im Abstand von 2 min (12).

Beim Hund wird die Etomidate-Fentanyl-Anästhesie empfohlen (21), da sie sich durch einen besonders günstigen klinischen Verlauf auszeichnet, trotz der anfänglichen Atemdepression.

2.7. Weitere Narkosemethoden bei Ratten

Zahlreiche weitere Narkosemethoden sind bei Ratten beschrieben worden:

- Die Ultrakurz- und Einleitungsnarkose mit Propanidid (Epontol^R) i. v. (57, 133)
- Die Anästhesie mit CI 744 (Tiletamin^R und Zolosepam^R), die mit der Ketamin-Xylazin-Narkose vergleichbar ist (126)
- Die Anästhesie mit Glaxo-CT 1341 (Althesin^R) (11, 39)
- Die Langzeitnarkose mit Urethan von 24 Std. Dauer, die sich nur für Eingriffe mit anschließender Euthanasie eignet (86, 105, 130). Die Urethannarkose bewirkt keine Atemdepression und keine Blutdrucksenkung (10, 116), soll aber karzinogene Wirkung haben (59).

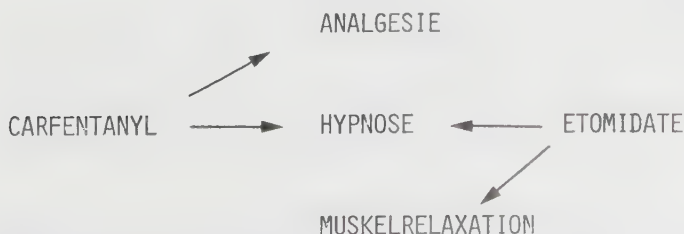
- Die Neuroleptanalgesie mit Etorphine und Methotrim-
meprazin (39)
- Die Anästhesie mit Tribromäthanol (39)
- Die Anästhesie mit Alphaxolone-Alphadolone (41).

Zur Sedierung werden häufig Neuroleptika verwendet:
Droperidol (56, 63, 134), Stresnil^R (Azaperon) (46),
Combelen^R, Megaphen^R, Azepromazin^R (86).

2.8. Die Carfentanyl-Etomidate-Anästhesie

In dieser Arbeit soll die Kombination von Carfentanyl, einem Analgetikum und Etomidate, einem Hypnotikum, vorgestellt werden. Etomidate ist wie Methomidate ein Hypnotikum mit einschläfernder und muskelrelaxierender Wirkung. Es führt nicht zur Analgesie. Durch die Kombination mit Neuroleptika und Analgetika ist ein narkoseähnlicher Zustand zu erzielen (45).

Mit dieser Kombination soll eine Anästhesiemethode erarbeitet werden, die ausgeprägte Analgesie und Muskelrelaxation wie bei der Ketamin-Xylazin-Narkose bewirkt, jedoch kürzer anhält und außerdem teilweise antagonisiert werden kann.



Die positiven Erfahrungen mit dieser Methode beim Meerschweinchen (95, 96) lassen auch bei der Ratte auf eine gute Anästhesie hoffen.

2.8.1. Carfentanyl

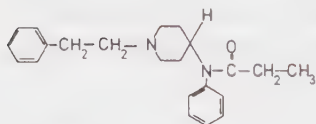
Carfentanyl (R 33799) ist einkurzwirksames, morphin-ähnliches Analgetikum. Es handelt sich dabei um ein carboxyliertes Fentanylderivat, ein leicht beiges Pulver, das 1974 von der Firma Janssen Pharmaceutica in Beerse, Belgien synthetisiert wurde.

Chemisch ist Carfentanyl:

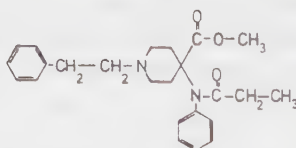
N-(1-Phenyl-Äthyl-4-Methoxycarbonyl)-Propionanilid;

$C_{24}H_{30}N_2O_3 \cdot C_6H_8O_7$; mit einem Molekulargewicht von 586,62.

FENTANYL (R 4263)



CARFENTANYL (R 33799)



Fentanyl wird von Ratten weitgehend metabolisiert. Dabei ist die oxidative N-Dealkylierung der Hauptabbauweg. Der Hauptteil der Metaboliten wird in den ersten 24 Std. nach der Verabreichung ausgeschieden. Die Ausscheidung der Metaboliten ist nahezu gleichmäßig zwischen Urin und Faeces verteilt (132).

Bisher gibt es nur spärliche Angaben über die Anwendung von Carfentanyl bei Tieren: Die Kombination von Carfentanyl und Etomidate wird für die Anästhesie bei Meer-schweinchen empfohlen. Sie bewirkt eine gute Sedation, Analgesie und Ruhigstellung (96). Wegen der geringen Beeinflussung von Atmung und Kreislauf und der relativ kurzen Anästhesiedauer, die ein zu starkes Auskühlen des Tieres verhindert, tritt keine Letalität auf (96, 24). Carfentanyl wurde allein und auch in Kombination mit Xylazin und Azaperon zur Immobilisation von verschiedenen Spezies von Wildtieren verwendet. Bei allen Spezies außer beim Zebra eignet es sich gut für diesen Zweck (51, 124).

Beim Hund kann es mit Droperidol als Prämedikation, zusammen mit Etomidate als gute Anästhesie gelten.

2.8.2. Etomidate

Etomidate (R 16659) ist ein kurzwirksames, nicht barbituratähnliches Hypnotikum, mit dem Handelsnamen Hypnomidate^R. Dabei wurde die Methylgruppe des Metomidate (Hypnodil^R) durch eine Äthylgruppe ersetzt. Es ist ein weißes Pulver, das 1965 von der Firma Janssen Pharmaceutica in Beerse, Belgien, synthetisiert wurde.

Etomidate ist als Base in Wasser nahezu unlöslich, in verdünnten organischen und anorganischen Säuren ($\text{pH} \leq 3$), in Propylenglykol, in Alkohol und Chloroform gut löslich (64).

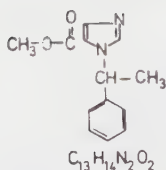
10 mg Etomidate-Sulfat entsprechen 7,13 mg Etomidate-Base.

Chemisch ist Etomidate:

R-(+)-Äthyl-1-(1-Phenyl-Äthyl)-1-H-Imidazol-5-carboxylat;

$C_{14}H_{16}N_2O_2$; mit einem Molekulargewicht von 244,28.

METOMIDATE: R7315



ETOMIDATE: R16659

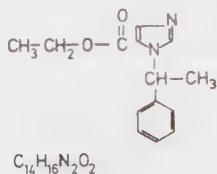


Abb. 2

Zahlreiche Veröffentlichungen beschreiben die Pharmakologie von Etomidate: seine Verteilung, die Metabolisierung, vorwiegend als Ester-Hydrolyse in der Leber, und die Ausscheidung der Metaboliten vorwiegend über die Nieren (33, 34, 50, 51, 76, 87).

In der Humanmedizin wird Etomidate zusammen mit dem Analgetikum Fentanyl häufig als Einleitungs- und Kurz-narkose angewandt (14, 18, 29, 35, 36, 37, 71, 72, 84, 49, 97, 112, 123, 136, 137).

Eingehend wurden seine Auswirkungen auf die Hämodynamik, die Myokardfunktion, die Atmung, auf Liquordruck und Gehirnversorgung, und auf den Stoffwechsel beim Menschen

untersucht (5, 9, 15, 19, 26, 27, 28, 48, 55, 66, 73, 90, 91, 102, 103, 104, 135). Dabei zeigte sich Etomidate im Vergleich mit Thiopental, Methohexital und Propanidid in vieler Hinsicht überlegen (5, 15, 16, 18, 28, 29, 30, 71, 84, 112), so daß es auch bei Risikopatienten empfohlen werden kann (13, 15, 16, 47, 48).

Bei Hunden zeigte die Anästhesie mit Etomidate und Fentanyl klinisch einen besonders günstigen Verlauf, die Atemdepression besteht nur oberflächlich, die Herz-Kreislauffunktion wird nur minimal beeinträchtigt (21).

Etomidate allein zeigte sich gegenüber Methohexital, Propanidid, Thiopental und Althesin in vieler Hinsicht überlegen, besonders wegen seiner geringen Beeinflussung der Herz-Kreislauffunktion (61, 93, 101, 131). Für die Funktion der Niere ist die geringe Abnahme der Durchblutung (nur ca. 10 %) ohne Bedeutung (119). Bei Katzen wurde unter der Einwirkung von Etomidate eine Sympathikusdämpfung nachgewiesen, die bei Erregung verstärkt war. Blutdruck und Herzfrequenz werden wenig verändert, eine gleichzeitige Dämpfung des Vaguszentrums wird angenommen (100). Untersuchungen am Zentralnervensystem bei Katzen deuten darauf hin, daß eine wesentliche Komponente der zentralnervösen Wirkung von Etomidate in einer hemmenden Wirkung auf die Hirnstamm Formatio reticularis besteht, während auf spinaler Ebene die Wirkung eher fördernd oder enthemmend zu sein scheint (4).

Am Kaninchen wurde die gute Gefäßverträglichkeit bei intraarterieller Injektion von Etomidate im Gegensatz zu Propanidid bewiesen (138). Beim Kaninchen ist die Beeinflussung der Herz-Kreislauffunktion durch Etomidate gering (58).

Etomidate setzt im Gegensatz zu Althesin und Propanidid bei der Ratte kein Histamin frei (17, 67). Bei Ratten be-

wirkt Etomidate i. v. allein Muskelrelaxation, Schlaf und Verlust des Stellreflexes, aber keine Analgesie; diese wird in der Kombination von Etomidate mit einem Analgetikum gewährleistet, wobei Etomidate die Muskelstarre und den Exophthalmus, der z. B. bei Fentanyl allein auftritt, kompensiert (12).

Nach JANSSEN et al. ist Etomidate im Vergleich mit Methohexital, Thiopental und Propanidid bei Ratten am stärksten und am schnellsten hypnotisch wirksam. Es hat die größte Sicherheitsbreite ($LD_{50} : ED_{50} = 30$) und die größte Variabilität der Hypnosedauer, da diese direkt dosisabhängig ist. Die Erholungszeiten sind vergleichbar (64).

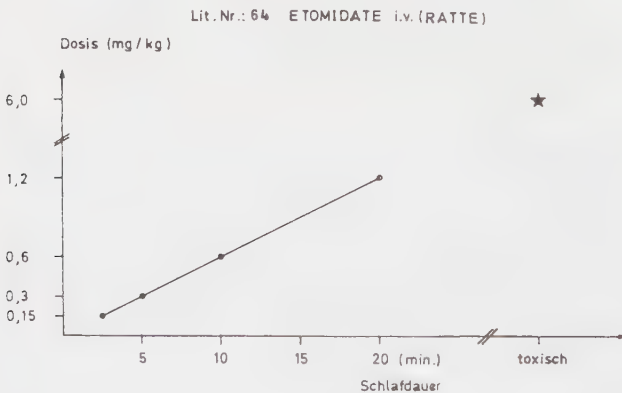


Abb. 3: Lineare Dosisabhängigkeit der Schlafdauer von Ratten unter Etomidate-Hypnose

In einer anderen Arbeit wird die Sicherheitsbreite von Etomidate bei Ratten mit $LD_{50} : ED_{50} = 26$ angegeben, im Gegensatz zu Methohexital (9,5), Propanidid (6,7) und Thiopental (4,6). Es treten keine geschlechtsbedingten Unterschiede auf, bei wiederholten Gaben von Etomidate bei

Ratten sind nach JANSSEN et al. (67) bei Blutdruck, EKG und Urinanalysen, hämatologischen, biochemischen und histopathologischen Untersuchungen keine ungünstigen Effekte aufgetreten und es war auch kein Gewöhnungseffekt zu beobachten. Es tritt auch keine teratogene Wirkung auf, auch nicht bei höherer Dosierung und intraperitonealer (i. p.) Injektion (42).

3. Eigene Untersuchungen

In der vorliegenden Untersuchung wird die Wirkung einer Kombination von Carfentanyl und Etomidate bei der Ratte beschrieben.

3.1. Material und Methoden

3.1.1. Medikamente

3.1.1.1. Carfentanyl (R 33799)

Für diesen Versuch wird Carfentanyl-Pulver in einer Konzentration von 2 µg/ml in aqua dest. gelöst.

3.1.1.2. Etomidate (R 16659)

Es wurden jeweils 10 mg des Etomidate-Sulfat-Pulvers in 1 ml der Carfentanyllösung aufgelöst. Die Endlösung hatte einen pH-Wert von 1,85.

3.1.2. Versuchstiere

Als Versuchstiere dienen insgesamt 90 männliche und weibliche Wistar-Ratten vom Stamm ChBB Thomae, aus der Zucht der Firma Thomae, Biberach.

Die weiblichen Ratten haben ein Körpergewicht von 250 - 365 g ($\bar{x}$ 292 g); die männlichen wiegen 300 - 600 g ($\bar{x}$ 412g). Die Tiere werden in Makrolonkäfigen gehalten und mit Trockenfutter (Altromin 2033^R) und Wasser ad libitum ernährt. Die Raumtemperatur beträgt konstant $22^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, die relative Luftfeuchtigkeit $65\% \pm 5\%$, der Hell-Dunkel-Rhythmus 12/12 Stunden.

Die Tiere werden vor Versuchsbeginn auf ihren Gesundheitszustand untersucht: es werden nur Tiere verwendet, bei denen die Augen klar, die Nase trocken und sauber und das Fell glatt und glänzend sind. Das Verhalten ist bei sämtlichen Versuchstieren normal, der Kot ist fest und geformt (52, 69).

Die normale Atemfrequenz wird für Ratten mit 100 - 150 Atemzüge pro Minute angegeben. Bei den hier verwendeten Tieren liegen die Mittelwerte der Vorwerte für die Atemfrequenz zwischen 89 und 115 min^{-1} .

Die normale Herzfrequenz wird mit 200 - 370 Herzschlägen pro Minute angegeben. Bei den hier verwendeten Tieren liegen die Mittelwerte der Vorwerte für die Herzfrequenz zwischen 338 und 351 min^{-1} (52, 69).

3.1.3. Untersuchte Parameter; Geräte

3.1.3.1. Atmung

Die Atemfrequenz wird ausgezählt ($1/2\text{ min}$).

Die arteriellen Blutgaswerte: Sauerstoff-Partialdruck (P_{aO_2}); Kohlendioxid-Partialdruck (P_{aCO_2}); pH-Wert (pH_{a}); Basenüberschuß (BE_{a}); Bicarbonatkonzentration ($\text{HCO}_3^-_{\text{a}}$) werden mit dem IL 213 Digital-Bloodgas-Analyzer (Instrumentation Laboratory) Boskamp, Hersel-Bonn, ermittelt.

3.1.3.2. Kreislauf

Als Maß für die treibende Kraft der Blutströmung ist die Angabe des mittleren Blutdrucks viel aussagekräftiger als die Angabe des systolischen Blutdrucks und zwar deshalb, weil insbesondere in peripheren Arterien oft sehr hohe, jedoch nur ganz kurz dauernde Druckspitzen zu verzeichnen sind. Der diastolische Druck ist an allen Stellen des arteriellen Systems etwa gleich, jedoch kleiner als die gesamte treibende Kraft.

Der mittlere Blutdruck ist derjenige Druck, der durchschnittlich während der Dauer eines gesamten Schlaginteralles herrscht. Er wird bestimmt, indem man das Flächenintegral unter der Druckkurve durch die Abszisse (Pulsdauer) dividiert (Abb. 4).

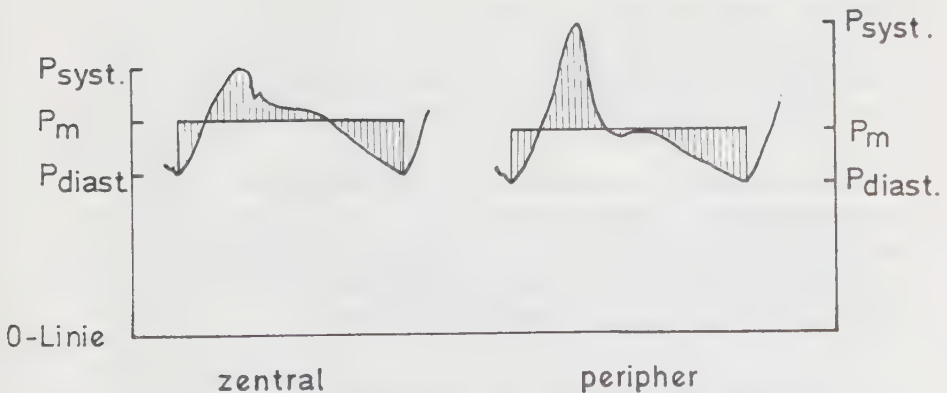


Abb. 4: Druckverlauf in zentralen Arterien (links) und in peripheren Arterien (rechts) während einer Pulsdauer

In zentralen Arterien (Aorta) kann der P_m mit hinreichender Genauigkeit gleich dem arithmetischen Mittel aus $P_{\text{sys.}}$ und $P_{\text{diast.}}$ gesetzt werden, in den peripheren Gefäßen liegt er mehr in der Höhe des unteren Drittels der Pulsamplitude (32, 107).

Für die Lage des Katheters in der Aorta abdominalis, was für diesen Versuch zutrifft, kann man also den mittleren Blutdruck nach der Formel $p_m = 1/2 (p_{\text{sys.}} + p_{\text{diast.}})$ berechnen.

Systolischer und diastolischer Blutdruck ($P_{\text{sys.}}$; $P_{\text{diast.}}$) werden über einen elektromagnetischen Druckaufnehmer (Stratham P 23 a) und einen Druckverstärker (Fa. Schwarzer & Co., München, FRG) ermittelt und alle 5 bzw. 10 min von einem W + W Rekorder 900 Tarkan (W + W electronic, CH-4002 Basel, Switzerland) mit einer Papierlaufgeschwindigkeit von 60 cm/min aufgezeichnet. Der mittlere Blutdruck wird daraus errechnet und jeweils mit der Direktanzeige von P_m am Monitor verglichen. (Bedside Monitor, Type S 261102, Fa. Schwarzer GmbH, München Alfeld)

Die Herzfrequenz wird anhand der systolisch-diastolischen Druckschwankungen in der Aorta ausgezählt, die ebenso wie der Blutdruck von einem W + W Rekorder 900 Tarkan mit einer Papierlaufgeschwindigkeit von 60 cm/min in 5- bzw. 10-Minuten-Intervallen aufgezeichnet werden.

Der Hämatokritwert wird jeweils vor Versuchsbeginn und nach Versuchsende gemessen. Beim Hauptversuch (V) findet auch nach 90 Minuten noch eine Bestimmung statt. Die Messung erfolgt in heparinisierten Mikrohämatokritröhrchen mit Hilfe der Clay-Adams-Autokrit Zentrifuge.

3.1.4. Methoden

3.1.4.1. Vorversuch

Dosierung:

In einem Vorversuch wird an $n = 28$ Tieren die endgültige Dosierung festgelegt. Ausgangspunkt dafür sind die Dosierungsangaben für Carfentanyl (i. m.) bei Meerschweinchen (95) und Wildtieren (12, 53), die zwischen $1,0 \mu\text{g/kg KG}$ und $20 \mu\text{g/kg KG}$ liegen.

Die Angaben über die Dosierung von Etomidate als i. v.-Injektion bei Ratten liegen bei $1,0 \text{ mg/kg KG}$ (64), $2,5 \text{ mg/kg KG}$ (12) und 9 mg/kg KG (50). Die ED_{50} liegt bei $0,57 \text{ mg/kg KG i. v.}$ und die LD_{50} bei $26,0 \text{ mg/kg KG i. v.}$ (67).

Eine Angabe für die Dosierung von Etomidate bei der Ratte als i. p.-Injektion liegt bei 12 mg/kg KG (42). Die Dosierung für die i. m.-Injektion von Etomidate bei Meerschweinchen in der Kombination mit Carfentanyl wird mit $20 - 25 \text{ mg/kg KG}$ angegeben (95).

Für Hunde sind die Dosierungen für Etomidate allein oder in Verbindung mit Fentanyl niedriger angegeben und liegen zwischen $1,0$ und $3,0 \text{ mg/kg KG i. v.}$ (21, 61, 93, 101, 131).

Für Katzen wurden Dosierungen zwischen $0,15$ und $4,0 \text{ mg/kg KG}$ erprobt (4, 100).

Für die Einleitungsnarkose beim Menschen liegen die Dosierungsangaben für Etomidate i. v. zwischen $0,1$ und $0,4 \text{ mg/kg KG}$ (14, 26, 55, 71, 72, 103).

Das Mischungsverhältnis von Carfentanyl und Etomidate

(2 $\mu\text{g/ml}$ Carfentanyl und 10 mg/ml Etomidate) wurde bei Versuchen am Moerschweinchen festgelegt (96) und für die vorliegenden Versuche unverändert übernommen.

Die im Vorversuch erprobten Dosierungen für die i. m.-Injektion bei Ratten liegen zwischen 0,7 und 4,0 $\mu\text{g/kg KG}$ für Carfentanyl und zwischen 3,3 und 20,0 mg/kg KG für Etomidate.

Reflexprüfung:

Außerdem wird im Vorversuch ein Schema der zu prüfenden Reflexe erarbeitet:

Stellreflex: Dreht man die Ratte auf den Rücken und kann sie danach ihren Vorderkörper selbständig in Bauchlage bringen, so ist der Reflex positiv (Abb. 5).

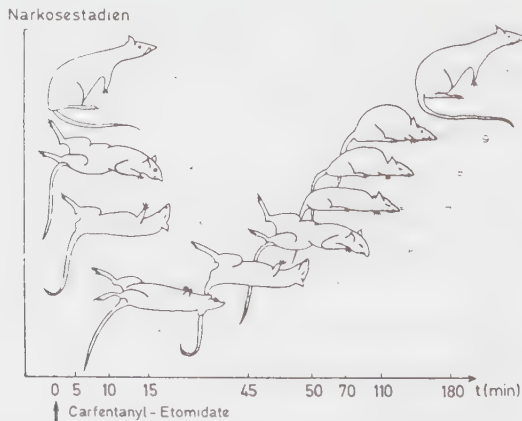


Abb. 5: Narkosestadien: 1. Wachzustand
2. - 5. Verlust des Stellreflexes
6. Beginn des Stellreflexes
7. - 9. Nachschlafstadien
10. Rekonvaleszenz

Muskeltonus: Er wird in 3 Grade eingeteilt: positiv: Jede Krümmung des Rumpfes aus der Rückenlage bis zur Seitenlage. Ist allerdings nur die Schwanzspitze gekrümmt, der Rumpf jedoch entspannt, so wird der Tonus wie beim völlig entspannten Tier mit 'negativ' bewertet. Ist der Rumpf so gespannt, daß er bei ausschließlicher Unterstützung des Hinterteils nur langsam absinkt (Katalepsie, Katatonie), so ist der Tonus doppelt positiv.

Ohrreflex: Verursacht die leichte Berührung mit der Nadel in der Ohrmuschel ein deutliches Zucken mit Kopfschütteln oder auch nur ein ganz leichtes Zucken des Ohrrandes, so ist der Reflex positiv.

Kornealreflex: Mit einer Einmalspritze wird ein Tropfen physiologischer Kochsalzlösung auf die Kornea getropft. Der Reflex ist positiv, wenn die Ratte daraufhin die Augen schließt.

Sensibilitätsprüfungen: Zwischenzehenreflex: Sollte wegen der starken Reflexaktivität bei kleinen Laboratoriumstieren erhalten bleiben (86). Mit einer chirurgischen Pinzette werden die Tiere leicht in die Zwischenzehenhaut gekniffen. Ziehen sie daraufhin den Fuß an, ist der Reflex positiv. Sohlenreflex: Mit einer chirurgischen Pinzette wird der hintere Teil der Fußsohle leicht zusammengedrückt. Bei positivem Reflex ziehen die Tiere den Fuß an. Nadelstiche und Kneifen am ganzen Körper (bes. Hals und Bauch) verursachen keine, bzw. sehr undeutliche Reaktionen während der gesamten Schlafphase. Nur im wachen Zustand reagieren die Tiere deutlich. Deshalb wird dies nicht bewertet.

Anblasen: Die Ratte wird in der Hand gehalten und es wird ihr in die Nase geblasen. Das leichteste Zucken ist eine positive Reaktion.

Lautempfindlichkeit: Lösen harte laute Geräusche (Türenschlagen, Händeklatschen, Schläge auf Metall) eine Reaktion (Zucken) aus, so ist der Reflex positiv.

Fallreflex: Bei schneller Abwärtsbewegung in der Hand reagiert die Ratte mit Spreizen der Vorderpfoten: positiver Reflex.

Weckbarkeit: ist vorhanden, wenn die Tiere auf starke Reize hin (Fallreflextest, Rücken klopfen) sich zur Seite drehen oder einen Ansatz zur Flucht andeuten.

Als Sedation wird eine gegenüber dem Wachzustand verminderte Allgemeinaktivität bzw. Schlaf bezeichnet.

Schlaf (PO = palpebral opening) ist positiv, wenn die Lider völlig geschlossen sind; eingeschränkt positiv bei halb geschlossenen Lidern und negativ bei voll geöffneten Augen und bei Exophthalmus.

Aktivität (Spontanaktivität): wird positiv bewertet, wenn die Tiere spontane Eigenbewegungen machen (Schnuppern, Kopfbewegungen, Laufen, Fressen).

Excitationen sind einzelne unwillkürliche Muskelzuckungen in der Einschlaf- bzw. Aufwachphase.

Als Rekonvaleszenz gilt der Zeitpunkt der ersten spontanen Futteraufnahme. Die Tiere fressen Zellstoff und, falls vorhanden, auch Futterpellets.

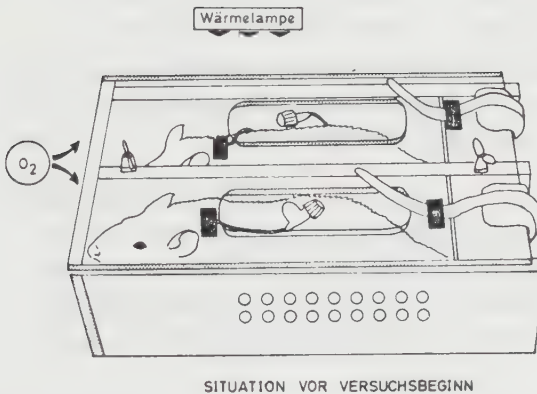


Abb. 6: 2 Ratten im Zwangskäfig:
Infrarotwärmestrahlung und Sauerstoffzufuhr
zur Erholung aus der Äthernarkose

3.1.4.2. Hauptversuche

Hauptversuch (V) :

Versuchsvorbereitung: 3 Stunden vor Versuchsbeginn wird bei der Ratte unter Äthernarkose die A. femoralis freigelegt. Unter dem Operationsmikroskop wird das Gefäß kanüliert. Dabei wird ein PVC-Venenkatheter der Fa. B. Braun Melsungen eingeführt: Rekord No 1, Länge 25 cm, Durchmesser innen 0,5 mm, außen 1,0 mm, der vorher heparinisiert und mit physiologischer Na-Cl-Lösung gefüllt wurde. Der Katheter wird über die A. femoralis und die A. iliaca externa in die Aorta abdominalis vorgeschoben. (Diese Lage wird durch eine dem Versuch folgende Sektion kontrolliert.) Anschließend wird er an der Haut festgenäht und der Ratte auf den Rücken geklebt.

Danach wird das Tier in einen engen Käfig gesperrt, (Abb. 6). Während der 3 Stunden nach der Äthernarkose werden die Ratten einer Infrarot-Wärmestrahlung und einer ca. 30 %-Sauerstoffatmosphäre ausgesetzt, um möglichst schnell einen klinisch normalen Wachzustand der voroperierten Tiere zu erreichen.

Wachwerte: Vor der Injektion von Carfentanyl-Etomidate wird die Atemfrequenz gezählt, der Hämatokritwert bestimmt und der Arterienkatheter an den Druckaufnehmer angeschlossen (Messung von Blutdruck und Herzfrequenz). Auch wird eine Blutgasbestimmung vorgenommen (P_aO_2 , P_aCO_2 , pH_a , BE_a , HCO_3^-).

Die i. m. Injektion der Carfentanyl-Etomidate-Lösung in den rechten Oberschenkel ist anscheinend sehr schmerzhaft. Die Tiere wehren sich heftig und schreien, sie setzen Kot und Urin ab und sofern sie sich umdrehen können (kleinere Weibchen im Zwangskäfig) beißen sie sich in die Injektionsstelle. Zur Injektion werden 1 ml-Einmalspritzen und Einmalkanülen der Fa. B. Braun Melsungen No 18 (0,45 x 23 mm) verwendet.

Narkosewerte: 5 Minuten nach der Injektion findet die erste Messung statt. Diese beginnt stets mit der Zählung der Atemfrequenz, dann Abnahme der Blutprobe (0,5 ml), Spülung des Katheters mit etwas physiologischer NaCl-Lösung (~0,5 ml) mit Spuren von Heparin. Anschließend wird der Katheter an den Druckaufnehmer angeschlossen zur Messung des systolischen und des diastolischen Blutdrucks und der Herzfrequenz.

Die Prüfung der Reflexe hat folgende Reihenfolge: Stellreflex + Muskeltonus - Ohrreflex - Kornealreflex - Sensibilität (Zwischenzehen- und Sohlenreflex) - Anblasen -

Schreck (Lautempfindlichkeit) und ab der 45. Minute Weckbarkeit.

Der Öffnungsgrad der Augenlider (Schlaf), Sedation und Aktivität und der Pekonvaleszenzzeitpunkt werden ebenfalls regelmäßig konstatiert. Eventuell auftretende Excitationen werden notiert.

Die Reflexprüfungen, die Messung von AF, BD und HF werden jeweils vor Versuchsbeginn und dann in der 5. - 60. Minute alle 5 Minuten und in der 70. - 150. Minute alle 10 Minuten durchgeführt (22 Messungen).

Für Blutgasanalysen werden mit heparinisierten 2 ml-Einmalspritzen jeweils 0,5 ml Blut blasenfrei entnommen und zwar vor Versuchsbeginn und in der 5., 20., 40., 60., 90., 120. und 150. Minute p. i. (8 Proben). Die Proben werden auf Eis gelegt und anschließend an den Versuch im Bloodgas-Analyser untersucht.

Bei der Messung der Blutgaswerte wird der IL 213-Digital-Bloodgas-Analyser vor jeder Probe neu geeicht. Nach der Messung werden die Werte automatisch ausgedruckt.

Vor Versuchsbeginn, nach 90 Minuten und nach Versuchsende wird der Hämatokritwert bestimmt.

Während des Versuchs liegen die Ratten auf einer Zellstoffunterlage und unter einer Infrarot-Wärmelampe (Abb. 7).

Hauptversuch (X) :

Den Tieren wird ohne Vorkanülierung unter Äther die Carfentanyl-Etomidate-Lösung i. m. injiziert. Von der 5. - 20. Minute wird im 5-Minuten-Abstand die AF bestimmt. Nach etwa 15 - 20 min (vollständige Muskelrelaxation) wird unter dem Operationsmikroskop die A. femoralis kanüliert.

VERSUCHSAUFBAU

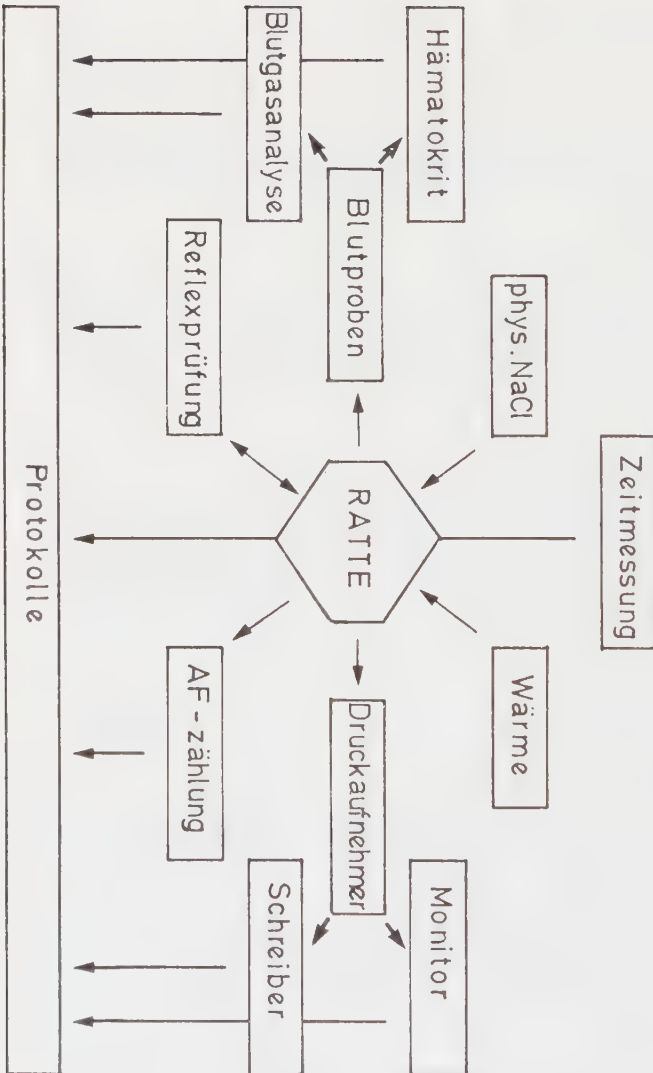


Abb. 7: Hauptversuche (V), (X), (Y), (Z)

Mit der ersten Blutprobenentnahme wird in der 30. Minute und mit den Messungen von AF, HF und BD und Reflexprüfungen in der 35. Minute begonnen. Die Blutgasanalysen finden insgesamt 6 Mal statt: in der 30., 40., 60., 90., 120. und 150. Minute. AF, HF, BD und Reflexe werden je 15 Mal gemessen: von der 35. - 60. Minute im 5-Minuten-Abstand und von der 60. - 150. Minute im 10-Minuten-Abstand.

Der Hämatokritwert wird vor und nach der Untersuchung bestimmt.

Die Hauptversuche (Y) und (Z) werden wie der Hauptversuch (V) durchgeführt, allerdings nur bis zur 90. Minute p. i.. Auch hier wird der Hämatokritwert vor und nach dem Versuch gemessen.

Statistische Auswertung:

Für alle gemessenen Werte werden statistische Mittelwerte, Standardabweichungen und Standardfehler berechnet. Die statistische Prüfung der Änderungen im zeitlichen Verlauf der einzelnen Parameter zum Vorwert und der statistische Vergleich zwischen Einzelwerten bei verschiedenen Versuchsabschnitten wird mit dem Wilcoxon-Vorzeichen-Rangtest für verbundene Stichproben auf einem Signifikanz-Niveau von $p = 0,05$ durchgeführt (106).

3.1.5. Durchgeführte Versuchsreihen

Folgende Versuchsreihen werden durchgeführt:

1) Hauptversuch (V) :

Anästhesie mit Carfentanyl und Etomidate bei $n = 14$ männlichen Wistarratten.

Dosierung: ♂ $3,03 \pm 0,15 \mu\text{g/kg KG}$ Carfentanyl und
15,16 $\pm 0,8 \text{ mg/kg KG}$ Etomidate

Gewicht der Tiere: durchschnittlich 440 g (390 - 530 g)

Meßzeit: t = 150 min

Methode: mit Vorkanülierung unter Äther

2) Hauptversuch (X) : zur Prüfung eventueller geschlechts-
unterschiedlicher Reaktionen:

Anästhesie mit Carfentanyl und Etomidate, ohne Vorkanülierung unter Äther bei $n_1 = 7$ männlichen und $n_2 = 8$ weiblichen gleichaltrigen Wistarratten. Dabei werden pro Versuchstag jeweils 1 Männchen und 1 Weibchen untersucht.

Dosierung: ♂ $3,01 \pm 0,02 \mu\text{g/kg KG}$ Carfentanyl und
15,03 $\pm 0,11 \text{ mg/kg KG}$ Etomidate
♀ $3,10 \pm 0,02 \mu\text{g/kg KG}$ Carfentanyl und
15,54 $\pm 0,12 \text{ mg/kg KG}$ Etomidate

Gewicht der Tiere: ♂ durchschnittlich 395 g (340 - 440 g)
♀ durchschnittlich 275 g (250 - 320 g)

Da die Dosis jeweils auf 0,05 ml genau injiziert wird, ergeben sich für das Dosierungsschema bei den leichten Tieren (die Weibchen sind um ca. 30 % leichter als die gleichaltrigen Männchen) größere Fehlerquellen in bezug auf die Einheit mg/kg KG. Dadurch hat sich für diese Tiere die etwas höhere Dosierung ergeben (~3 %).

Meßzeit: t = 150 min

Methode: ohne Vorkanülierung unter Äther

3) Hauptversuch (Y) :

Analgesie mit Carfentanyl bei $n_1 = 7$ männlichen und $n_2 = 1$ weiblichen Wistarratten.

Dosierung: 2,98 $\pm 0,23 \mu\text{g/kg KG}$ Carfentanyl

Gewicht der Tiere: ♂ durchschnittlich 405 g (370-440 g)
♀ 270 g

Meßzeit: t = 90 min

Methode: mit Vorkanülierung unter Äther

4) Hauptversuch (Z) :

Hypnose mit Etomidate bei n = 8 männlichen Wistarratten

Dosierung: $14,95 \pm 0,14$ mg/kg KG Etomidate

Gewicht der Tiere: durchschnittlich 500 g (410 - 600 g)

Meßzeit: t = 90 min

Methode: mit Vorkanülierung unter Äther

3.2. Ergebnisse

3.2.1. Vorversuch

3.2.1.1. Dosiswirkung

Bei der geringsten verwendeten Dosierung (0,7 µg/kg KG Carfentanyl und 3,3 mg/kg KG Etomidate) ist nur eine leichte Sedation feststellbar, die Sensibilität ist nicht eingeschränkt. Nach 20 Minuten ist die Ratte wieder völlig wach. Die AF ist nur auf 76 min^{-1} abgesunken.

Der Verlust des Stellreflexes tritt erstmals bei einer Dosierung von 2,0 µg/kg KG Carfentanyl und 10,0 mg/kg KG Etomidate auf.

Der Zwischenzehenreflex ist erst bei Dosierungen um 3,0 µg/kg KG Carfentanyl und 15,0 mg/kg KG Etomidate deutlich negativ.

Das arithmetische Mittel der Dosierungen im Vorversuch liegt bei 3,2 µg/kg KG Carfentanyl und 16,1 mg/kg KG Etomidate. Dabei werden Dosierungen von

≤ 3,0 µg/kg KG C. / 15,0 mg/kg KG E. an n = 11;

3,1 - 3,5 µg/kg KG C. / 15,5 - 17,5 mg/kg KG E. an n = 11;

> 3,5 µg/kg KG C. / 17,5 mg/kg KG E. an n = 6

Tieren untersucht.

3.2.1.2. Reflexprüfung

Die Reflexe verschwinden bei den einzelnen Ratten relativ einheitlich: Stellreflex und Muskeltonus um die 10. Minute p. i.; der Ohrreflex um die 15. und der Zwischenzehenreflex um die 20. Minute p. i.. Das Wiederauftreten der Reflexe ist dosisabhängig und zeigt auch innerhalb einer Dosis erhebliche individuelle Schwankungen. Beispielsweise ist der Muskeltonus bei Dosierungen:

- a) um 3,0 µg/kg KG Carfentanyl und 15,0 mg/kg KG Etomidate von der 10. - 45. Minute negativ;
- b) um 3,5 µg/kg KG Carfentanyl und 17,5 mg/kg KG Etomidate von der 10. - 50. Minute negativ;
- c) um 4,0 µg/kg KG Carfentanyl und 20,0 mg/kg KG Etomidate von der 10. - 55. Minute negativ.

Der Fallreflex erscheint vor dem Stellreflex etwa um die 60. Minute.

Relativ einheitlich sind auch die Erholungszeiten: die Tiere sind etwa um die 110. Minute p. i. weckbar, die ersten Spontanbewegungen treten um die 150. Minute p. i. auf und 175 Minuten p. i. beginnen die Tiere durchschnittlich zu fressen und sich normal zu bewegen.

Die AF fällt auf 58 min^{-1} in der 30. Minute ab und steigt danach stetig wieder an, um in der 80. Minute die AF 80 min^{-1} und in der 150. Minute die AF 100 min^{-1} zu erreichen (Abb. 8).

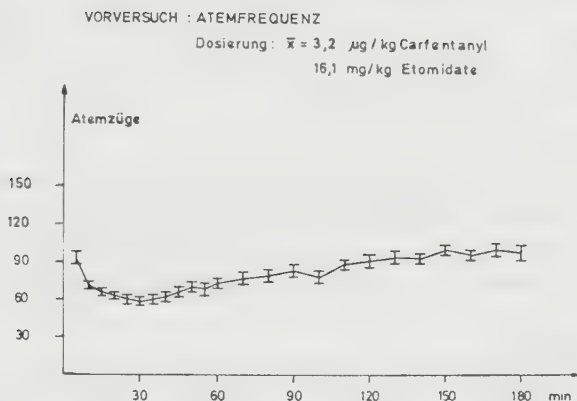


Abb. 8: Durchschnittlicher Abfall der Atemfrequenz im Vorversuch. Eingezeichnet ist der Standardfehler.

Bei 18 Tieren traten einzelne leichte unwillkürliche Muskelzuckungen auf. Am häufigsten traten diese um die 35. und 40. Minute und um die 55. und 70. Minute auf, unabhängig von der Dosierung. Bei den 13 übrigen Tieren wurden keine Muskelzuckungen beobachtet.

Bei 3 Tieren, die die Dosierung 3,5/17,5 erhalten hatten, trat eine schwere Atemdepression auf, die in einem Fall zu einem kurzfristigen Atemstillstand in der 20. Minute und bei den beiden anderen zu sehr flacher Atmung mit einer AF von 32 min^{-1} und 28 min^{-1} in der 25. bzw. 40. Minute und zu Cyanose führten.

Es gab keine Todesfälle. Alle Tiere erholten sich schnell und gut. Im Gegensatz zur Ketamin-Xylazin-Narkose kann keinerlei Aggressivität nach der Narkose festgestellt werden. Die Tiere sind im Gegenteil ausgesprochen friedlich.

3.2.2. Hauptversuch (V)

3.2.2.1. Klinischer Verlauf

Wachzustand:

Die Ratte blickt aufmerksam um sich, schnuppert, macht Männchen, bewegt sich aktiv und untersucht ihre Umgebung. Sie knabbert an allen Gegenständen und putzt sich. Sie zeigt starke Abwehrreaktionen auf alle Reflextests.

Einschlafphase:

Nach der Injektion wird das Tier ruhiger, die Suchbewegungen hören auf. Es hockt sich mit halb geschlossenen Augen auf den Bauch. Auf laute Geräusche reagiert es nun mit heftigem Erschrecken, auch noch mit einem Fluchtversuch (3 min p. i.).

Toleranzstadium:

Der Stellreflex geht verloren (10 min p. i.), so daß man die Ratte auf den Rücken legen kann, ohne daß sie sich wieder umdreht. Schließlich geht auch der Muskeltonus verloren. Die Ratte liegt nun schlaff auf dem Rücken, die Augen sind völlig geschlossen (20 min p. i.). Auf Anblasen und auf die schnelle Abwärtsbewegung in der Hand reagiert sie nicht mehr (5 - 10 min p. i.). Auf laute Geräusche reagiert sie nur noch mit ganz schwachem Zucken. Es erlischt auch der Ohrreflex (15 min p. i.). Schließlich kann man nur noch durch Kneifen mit der chirurgischen Pinzette in die Fußsohle, nicht mehr jedoch durch Kneifen zwischen den Zehen ein Zurückziehen des Fußes bewirken (20 min p. i.). Die Ratte ist nicht mehr weckbar. Dieses Stadium dauert durchschnittlich von der 20. bis zur 75. Minute p. i. In dieser Zeit konnten Intubationen, Thorakotomien, Laparotomien und mikrochirurgische Eingriffe an Gefäßen und am Ductus pancreaticus ohne sichtbare Reaktion der Tiere vorgenommen

werden (3, 25, 60).

Aufwachphase:

Als erstes beobachtet man eine Bewegung der Barthaare von Zeit zu Zeit. Dann reagiert die Ratte auf Anblasen mit einem leichten Zucken. Der Muskeltonus nimmt langsam zu: es krümmt sich die Schwanzspitze und der Nacken (45 min p. i.). Die Augen sind halb geöffnet. Dann beginnt sich der Rücken der Ratte zu krümmen. Das Tier fällt in die Seitenlage. Der Ohrreflex erscheint in der 80. Minute p. i.. Dann biegt sich die Ratte schraubenförmig, so daß sie, legt man sie auf den Rücken, bald auf die Vorderpfoten fällt, während die Hinterbeine unverändert nach oben zeigen (Stellreflex) (75. Minute p. i.) Bei äußeren Reizen (Reflexprüfungen) werden die Augen weit aufgerissen bis zum Exophthalmus. Auf laute Geräusche sind die Reaktionen jetzt wesentlich stärker. Man kann die Tiere durch Klopfen auf den Rücken wecken: die Füße werden angezogen und die Tiere drehen sich mit weit aufgerissenen Augen in eine andere Richtung (Fluchtversuch wird angedeutet) (120. Minute p. i.).

Die Ratte kommt allmählich in eine sitzende Stellung und reagiert auf laute Geräusche (Pfiff, Türeenschlagen) mit eiliger Flucht. Wenn der Nachschlaf einsetzt, kommt es wieder zur Beruhigung. Sämtliche Reaktionen werden wieder schwächer, die Augen sind völlig geschlossen. Manchmal (20 % der Tiere) setzt der Zwischenzehenreflex und auch der Ohrreflex noch einmal aus (100. Minute p. i.). Zuletzt erscheint der Zwischenzehenreflex, allerdings lange Zeit (80. - 150. Minute) nur sehr schwach.

Schließlich fängt die Ratte an, sich aktiv für ihre Umgebung zu interessieren, sie schnuppert, bewegt sich. Die Barthaare sind ständig in Bewegung und die Augen sind normal weit geöffnet. Die Ratte frißt Zellstoff (Rekonvaleszenz: 175 ± 5 min). Erst jetzt ist der Zwischenzehenreflex völlig wiederhergestellt: die Ratte schüttelt die Pfoten beim Kneifen und schreit even-

tuell sogar. Sie trinkt und frißt.

Die angegebenen Zeiten für den Reflexverlust sind Durchschnittswerte, wobei besonders bei Stellreflex, Ohrreflex und Zwischenzehenreflex große individuelle Schwankungen bestehen (Abb. 9).

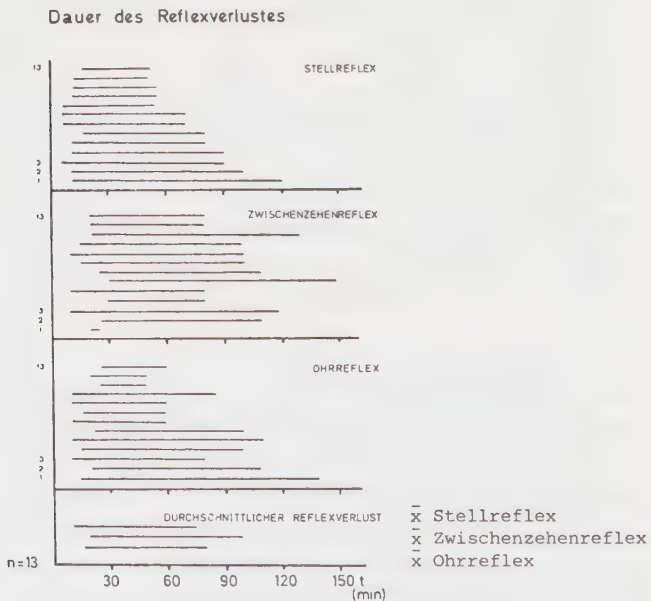


Abb. 9: Versuch (V) : große individuelle Schwankungen
in bezug auf die Reflexaktivität

Zusammenfassend kann man sagen, daß bei einer Dosierung von 3,0 $\mu\text{g/kg}$ KG Carfentanyl und 15,0 mg/kg KG Etomidate ein operationstüchtiger Zustand (Analgesie, Muskelrela-

xation, Reflexarmut, geringe akustische Empfindlichkeit) nach 20 min besteht. Dieser Zustand hält 55 min lang bis zur 75. Min. an. Die Aufwachphase dauert durchschnittlich von der 100. bis zur 175. Minute. Danach ist die Ratte vollständig wach und nimmt Futter und Wasser zu sich.

Bei der Anwendung der Carfentanyl-Etomidate-Anästhesie für mikrochirurgische Eingriffe an der Ratte (Gefäßnaht der A. carotis communis und des Ductus pancreaticus) wurde schon in der 45. - 55. Minute 0,2 - 0,3 ml der Injektionslösung nachdosiert (n = 8 Ratten) ($\approx$ ungefähr 1 μ g/kg KG Carfentanyl + 5 mg/kg KG Etomidate). Damit wurde die chirurgische Toleranz, die sich für diese Eingriffe als ausgezeichnet erwies, bis zur 90. Minute und darüber hinaus verlängert (60).

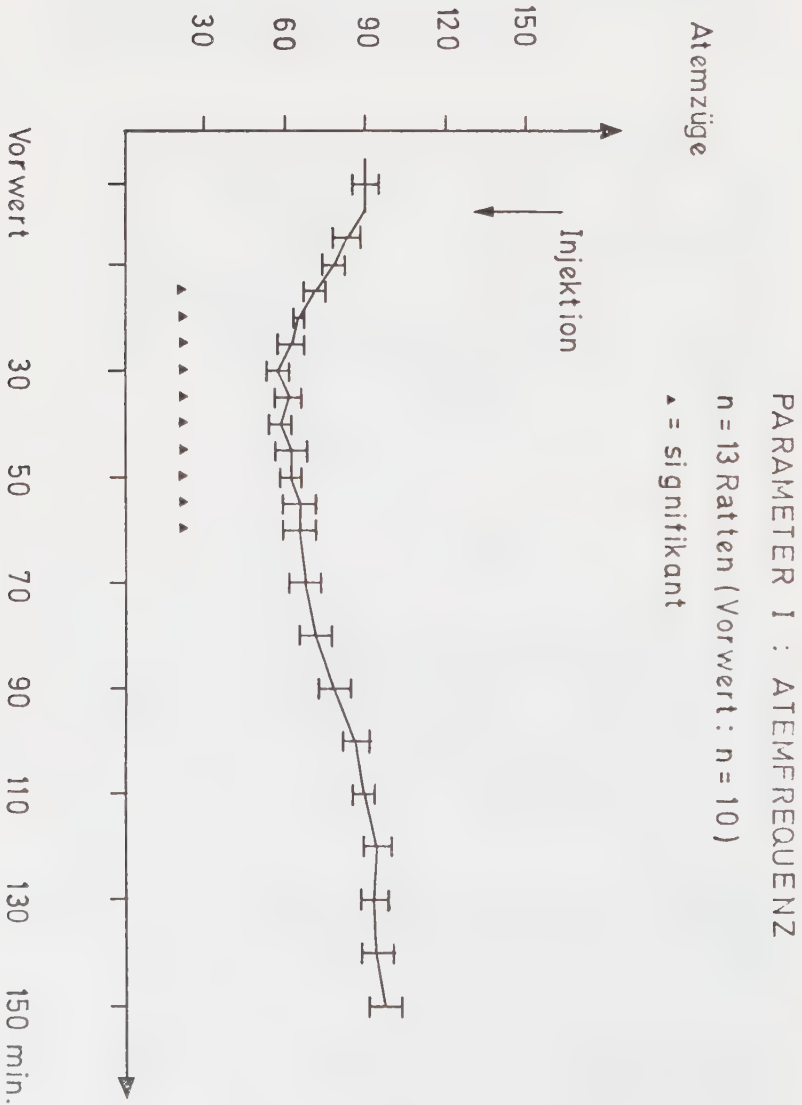
3.2.2.2. Meßergebnisse

3.2.2.2.1. Atmungsparameter:

Vor Versuchsbeginn wurde eine Atemfrequenz von $88,8 \pm 5,5 \text{ min}^{-1}$ gemessen. Der Wert fällt bis zur 30. Minute auf $56,9 \pm 3,9 \text{ min}^{-1}$ ab, um dann wieder stetig anzusteigen, in der 110. Minute den Ausgangswert zu erreichen und diesen dann zu überschreiten (Abb. 10). Der Abfall der AF ist von der 15. - 60. Minute statistisch signifikant (Wilcoxon-U-Test: $p = 0,05$).

Gleichzeitig sinkt der P_{aO_2} signifikant ab (5. - 150. Minute) und zwar von $80,7 \pm 4,7 \text{ mmHg}$ auf $51,8 \pm 2,4 \text{ mmHg}$ in der 20. Minute. Danach steigt der Wert wieder an bis auf $68,0 \pm 2,6 \text{ mmHg}$ in der 150. Minute (Abb. 11).

Abb. 10: Zeitlicher Verlauf der Atemfrequenz in Versuch (V),
eingezeichnet ist der Standardfehler



ATEMPARAMETER IV, V, VI

n=13 Ratten

▲ = signifikant

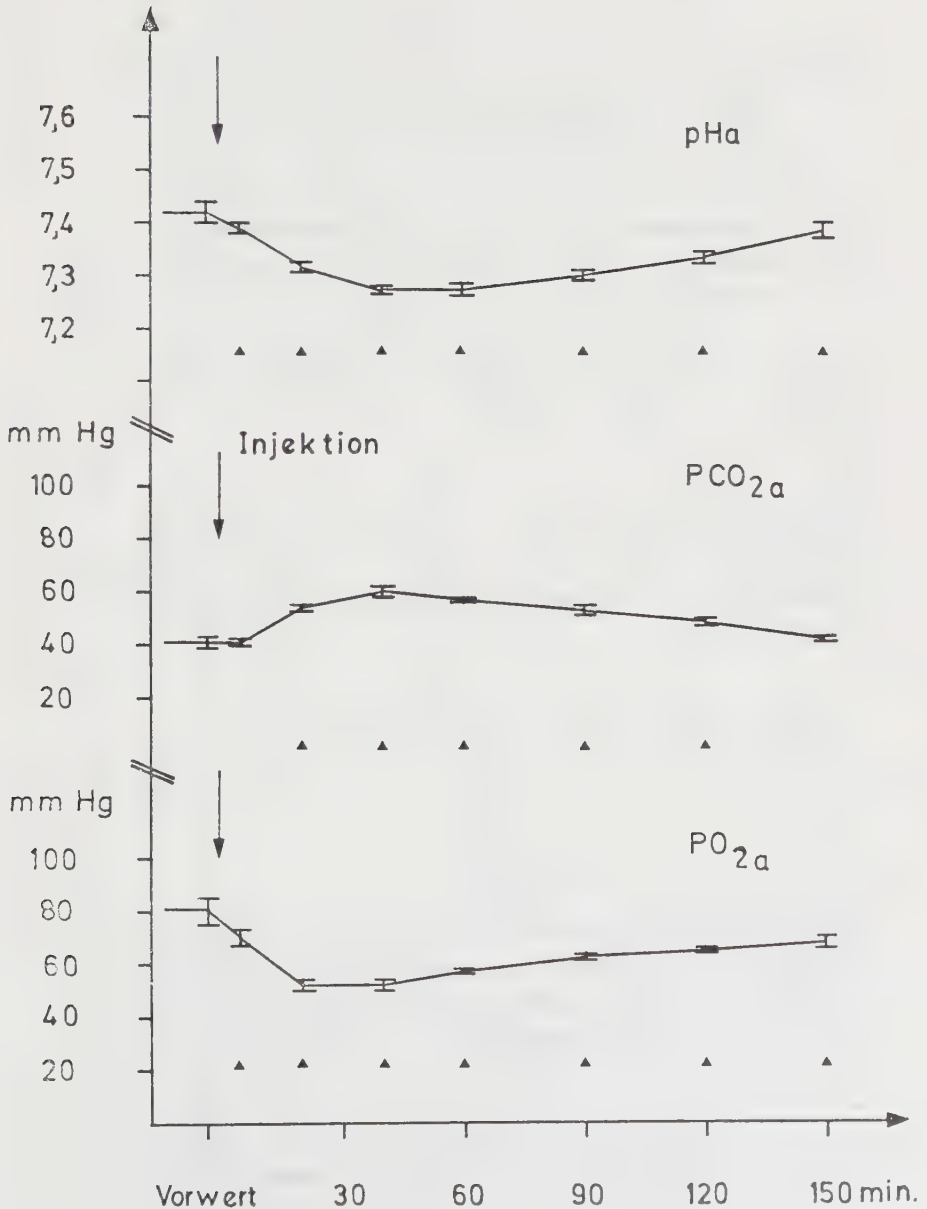


Abb. 11: Zeitlicher Verlauf der Blutgasparameter in Versuch (V)

Der $P_a\text{CO}_2$ steigt von der 20. - 120. Minute signifikant an und sinkt dann zur 150. Minute hin annähernd auf den Ausgangswert ab. Der Anstieg von ursprünglich $41,4 \pm 1,8$ mmHg auf $59,9 \pm 1,6$ mmHg in der 40. Minute und anschließendem Abfall auf $42,0 \pm 1,1$ mmHg in der 150. Minute ist zu dem Abfall des $P_a\text{O}_2$ und zum Abfall der AF gut korrelierend (Abb. 11). Diese Atemdepression wird durch die entstehende Azidose (Abfall pH_a) bestätigt. Vom Ausgangswert von $7,422 \pm 0,012$ sinkt der pH_a auf $7,275 \pm 0,010$ in der 40. Minute ab und erreicht in der 150. Minute den Wert von $7,384 \pm 0,016$. Von der 5. - 150. Minute ist der Abfall des pH_a statistisch signifikant (Abb. 11).

Bei den Puffersystemen des Blutes, dem BE_a und HCO_3^- _a kann man beim BE_a von der 5. Min. an einen signifikanten Abfall von $2,2 \pm 0,5$ auf $-1,3 \pm 0,5$ in der 60. Min. feststellen, der bis zur 150. Min. auf $-0,1 \pm 0,5$ ansteigt.

Die HCO_3^- _a bleibt außer beim 5-min-Wert im Bereich des Ausgangswertes. Der leichte Abfall ist unter der Signifikanzgrenze von $p = 0,05$.

3.2.2.2.2. Kreislaufparameter:

Die Herzfrequenz (HF) sinkt vom Ausgangswert von $338,5 \pm 11,5 \text{ min}^{-1}$ auf $292,5 \pm 13,1 \text{ min}^{-1}$ in der 40. Minute und bis $290,8 \text{ min}^{-1}$ in der 60. Min. ab und steigt bis zur 80. Min. auf den Ausgangswert an und übersteigt diesen bis zur 150. Minute ($421,5 \pm 12,5 \text{ min}^{-1}$) (Abb. 12).

Der Abfall der HF ist von der 35. bis zur 60. Minute statistisch signifikant und der Anstieg gegen Ende des Versuchs ist von der 120. - 150. Minute signifikant.

Abb. 12: Zeitlicher Verlauf der Herzfrequenz in Versuch (V),
eingezeichnet ist der Standardfehler

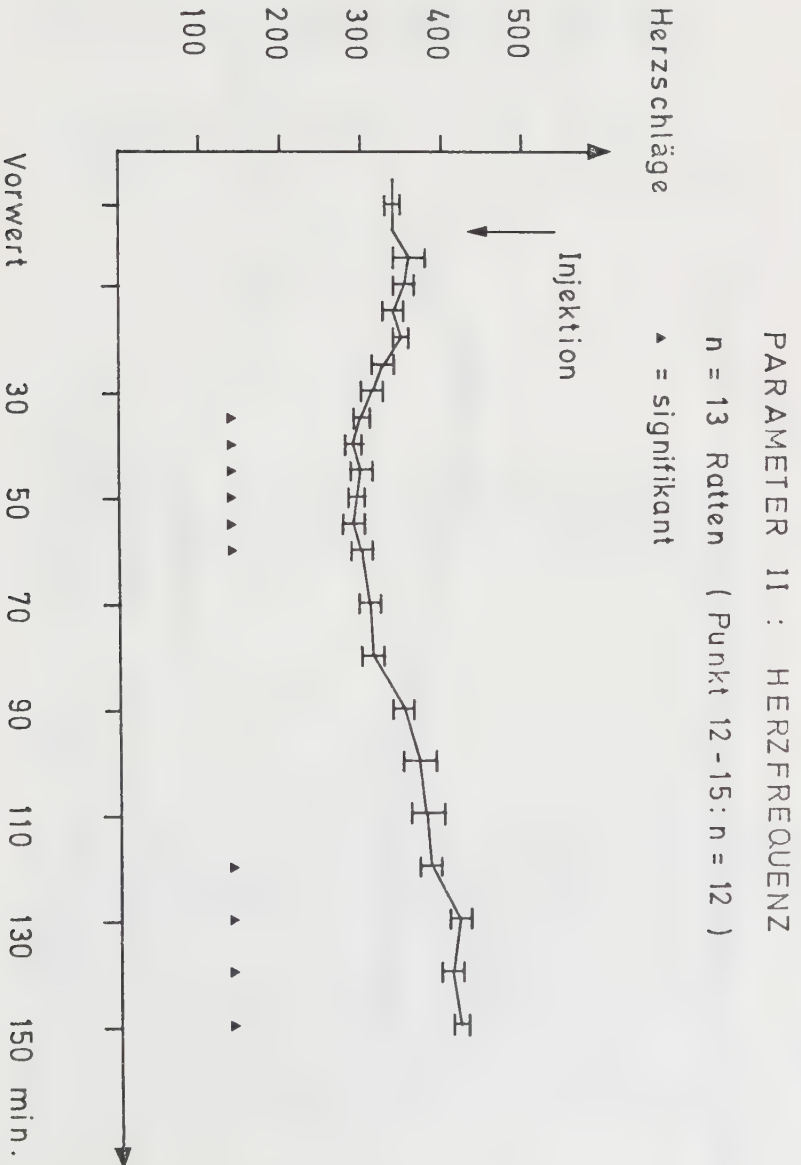
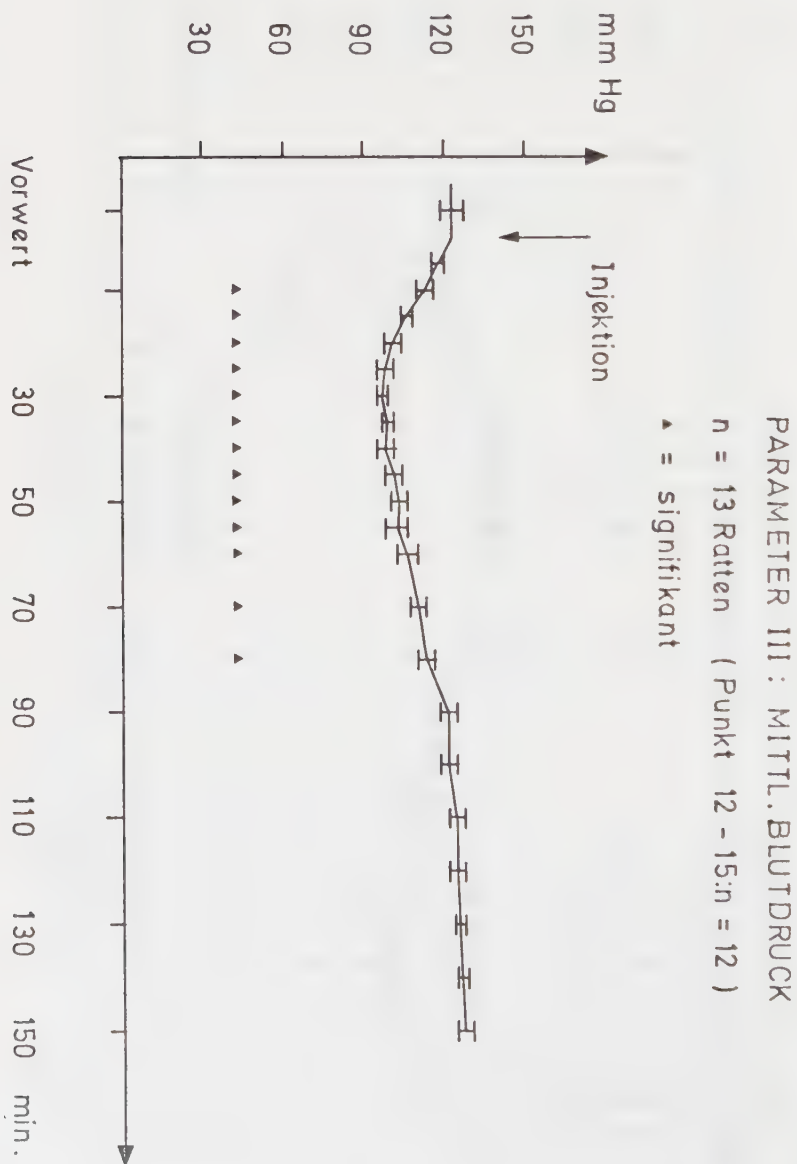


Abb. 13: Zeitlicher Verlauf des mittleren Blutdrucks in Versuch (V), eingezeichnet ist der Standardfehler



Der mittlere arterielle Blutdruck (BD) fällt vom Wachwert von $122,9 \pm 4,3$ mmHg auf $96,9 \pm 2,4$ mmHg in der 30. Min. ab, um danach wieder bis auf $127,2 \pm 2,7$ mmHg in der 150. Min. stetig anzusteigen (Abb. 13).

Der Abfall des BD ist von der 15. - 80. Minute statistisch signifikant.

3.2.2.2.3. Hämatokrit-Werte:

Vorwert: $47,4 \% \pm 3,8 \%$

90. Min.: $39,5 \% \pm 8,6 \%$

150. Min.: $40,6 \% \pm 2,7 \%$

Der Hämatokrit-Wert sinkt zunächst stark ab, um gegen Ende der Meßperiode wieder leicht anzusteigen. Die Werte sind gegeneinander jedoch nicht statistisch signifikant.

3.2.3. Zusatzversuche

3.2.3.1. Zur Antagonisierung mit Naloxon

In einem Zusatzversuch wird 45 min nach der Injektion von $3,0 \mu\text{g/kg}$ KG Carfentanyl und $15,0 \text{ mg/kg}$ KG Etomidate ein Fentanyl-Antagonist injiziert. Es handelt sich hierbei um Naloxon mit dem Handelsnamen Narcanti^R. Die Lösung, die ursprünglich $400 \mu\text{g/ml}$ enthält, wird 1 : 10 verdünnt. Die Ratten erhalten $60 \mu\text{g}$ Naloxon/kg KG.

Das entspricht in ml der Menge Carfentanyl-Etomidate-Lösung, die injiziert wurde.

Pro $1 \mu\text{g}$ Carfentanyl wurden also $20 \mu\text{g}$ Naloxon benötigt.

Im Vergleich zu Kontrolltieren zeigt sich 15 - 20 min nach der Naloxon-Injektion schon Spontanaktivität (Abb. 14). Die AF nimmt früher zu und die Erholungszeit ist wesentlich verkürzt (Abb. 15).

Im Einzelnen tritt der Stellreflex statt erst in der 75. Min. ohne Naloxon schon in der 60. Min. mit Naloxon auf. Die Sensibilität ist statt erst in der 100. Min. schon ab der 55. Min. wieder vorhanden, der Ohrreflex taucht statt in der 80. Min. schon in der 50. Min. 5 Minuten nach der Naloxon-Injektion wieder auf.

Spontanaktivität ist schon in der 60. - 65. Minute anstatt erst in der 110. Min. (Kontrolle) zu beobachten.

Die Wirkung der Naloxon-Injektion scheint nicht lange anzuhalten, da ab der 80. Min. die AF wieder absinkt, die Reflexe undeutlicher werden und die Tiere in einen Nachschlaf übergehen, der ebenso verläuft, wie ohne Naloxon-Injektion. Die Phase nach der 60. Min. (mit Naloxon) ist von Excitationen und krampfartigen Bewegungen der Kiefer und der Zunge gekennzeichnet. Teilweise (bei 3 von 6 Tieren) beißen sich die Ratten die Vorderpfoten blutig.

Es wurde von insgesamt $n = 8$ Ratten bei $n_1 = 6$ Ratten in der 45. Min. p. i. Naloxon injiziert.

Beim Menschen bewirkt Naloxon deutlich seltener Benommenheit, Ataxie, Halluzinationen und Dysphorie als die üblichen Morphinantagonisten. Es hat auch keine atemdepressive Eigenwirkung (43).

VERGLEICH NACH DER 60 MINUTE .

Carfentanyl und Etomidate

45 Min. p.i. Naloxon

ohne Naloxon



Abb. 14: Zeichnung nach einem Foto 15 min nach der Naloxon-Injektion. Während die linke Ratte schon weckbar ist und Spontanaktivität zeigt, ist bei der rechten Ratte der Stellreflex noch negativ.

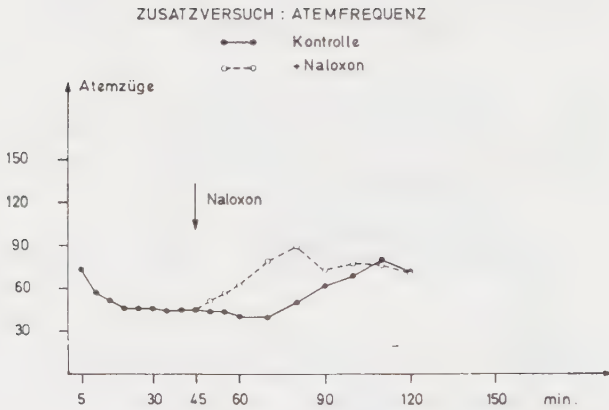


Abb. 15: Zeitlicher Verlauf der AF unter Carfentanyl + Etomidate:

●—● Kontrolle: 2 Tiere ohne Naloxon
○---○ 45 Minuten p. i.: Naloxon (6 Tiere)

3.2.3.2. Zur Beeinträchtigung der Muskulatur

Ein zweiter Zusatzversuch soll die Auswirkungen der Carfentanyl-Etomidate-Injektion (pH-Wert der Lösung: 1,85) auf die Muskulatur der Tiere prüfen. Dazu wurde bei 3 Ratten Carfentanyl-Etomidate-Lösung, das zur Markierung der Injektionsstelle mit Tusche vermischt war, in den rechten Oberschenkel injiziert. Die Dosierung betrug 3,0 µg/kg KG Carfentanyl und 15,0 mg/kg KG Etomidate, bzw. 0,65 ml.

4 Tage später wurden diese Tiere getötet und die Muskulatur des rechten Oberschenkels histologisch untersucht. Es waren deutlich die Tuscheeinlagerungen zu erkennen. Außerdem sah man helle kernlose Bezirke neben dunkler gefärbten, kernreichen Muskelfaserbündeln. Die helleren Bezirke waren mit einer starken Zellinfiltration umgeben.

3.2.3.3. Zur Beeinflussung der Körpertemperatur

Ein weiterer Zusatzversuch bezieht sich auf den Einfluß der Carfentanyl-Etomidate-Anästhesie auf die Körpertemperatur der Ratten.

Bei einer Raumtemperatur von 20° C wurde Ratten Carfentanyl und Etomidate i. m. injiziert. Danach fiel die Körpertemperatur stark ab (von durchschnittlich 37,3° C auf Werte unter 34° C). Ein Anstieg war erst nach der 140. Min. p. i. zu verzeichnen.

Der Temperaturabfall unter der Ketamin-Xylazin-Narkose war noch etwas stärker ausgeprägt.

3.2.4. Hauptversuch (X)

3.2.4.1. Reflexprüfung

Bei der Reflexprüfung ergibt sich kein Unterschied zwischen den Gruppen der gleichaltrigen männlichen und weiblichen Tiere des Versuchs (X). Die Dauer des Reflexverlusts (Stellreflex, Ohrreflex, Zwischenzehenreflex) bei (X) ♂ und (X) ♀ ist gleich lang.

3.2.4.2. Meßergebnisse

Die Meßergebnisse entsprechen größenordnungsmäßig den Meßergebnissen von Versuch (V). Statistisch signifikante Unterschiede zwischen (X) ♂ und (V) bestehen nur für die AF im 5-min-, 40-min-, 120-min- und 130-min-Wert, für den P_m im 35-min-Wert und für die Blutgaswerte: P_{aO_2} : 40-min-Wert, P_{aCO_2} : 60-min-Wert, BE_a : 40-, 90- und 150-min-Wert.

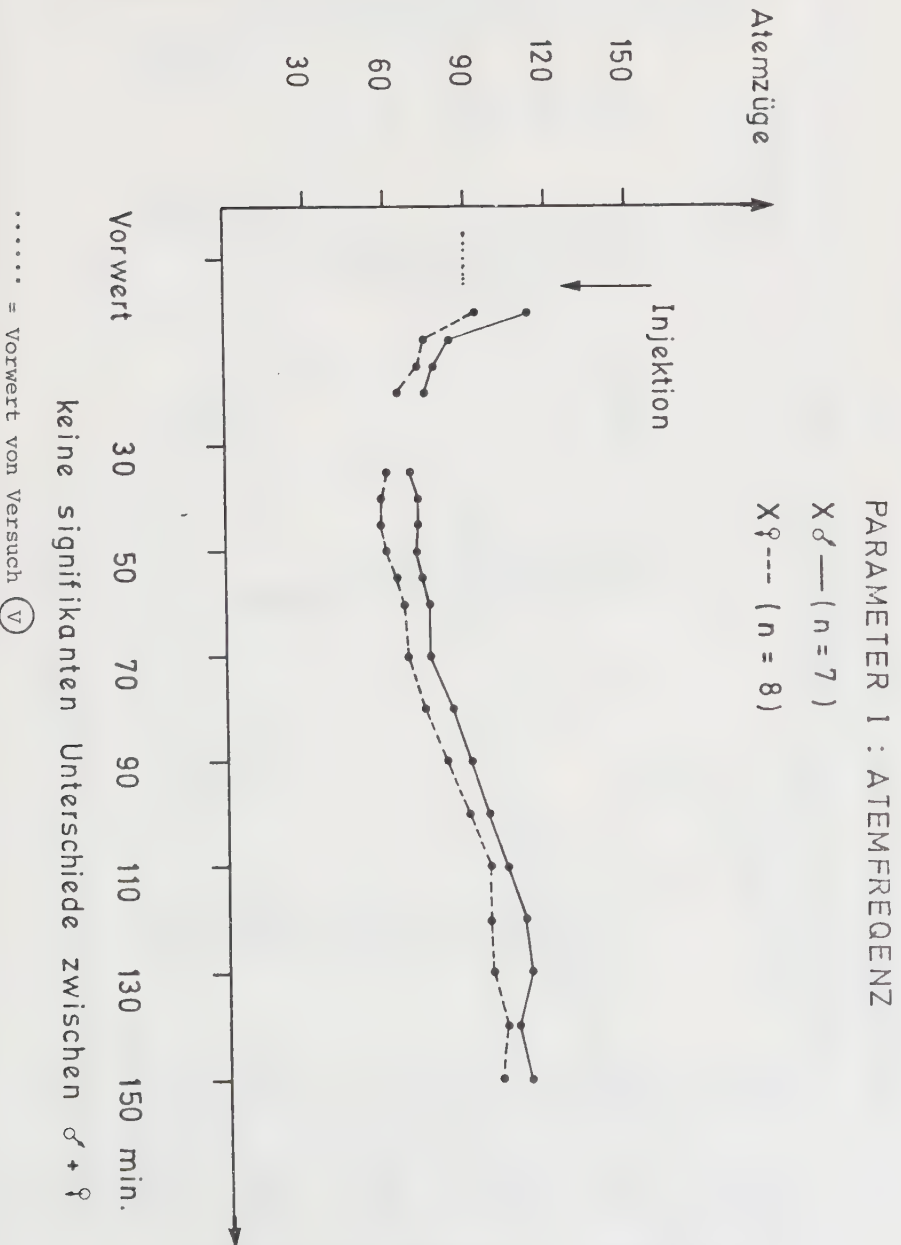
Zwischen den Gruppen (X) ♂ und (X) ♀ bestehen keine statistisch signifikanten Unterschiede in bezug auf die AF (Abb. 16), die HF (Abb. 18), und den BD (Abb. 19). Es gibt signifikante Unterschiede beim 40-min-Wert für P_{aO_2} und P_{aCO_2} und beim 30- und 40-min-Wert für pH_a (Abb. 17).

Hämatokrit-Werte : 30/35 Minuten: $48,2 \% \pm 2,9 \%$
150 Minuten: $42,4 \% \pm 3,3 \%$

Die Abnahme des Hämatokrit-Wertes ist im Vergleich zu Versuch (V) etwas geringer und nicht statistisch signifikant.

Bei der Operation (Kanülieren der A. femoralis) konnte die chirurgische Toleranz geprüft werden, die sich als ausgezeichnet erwies.

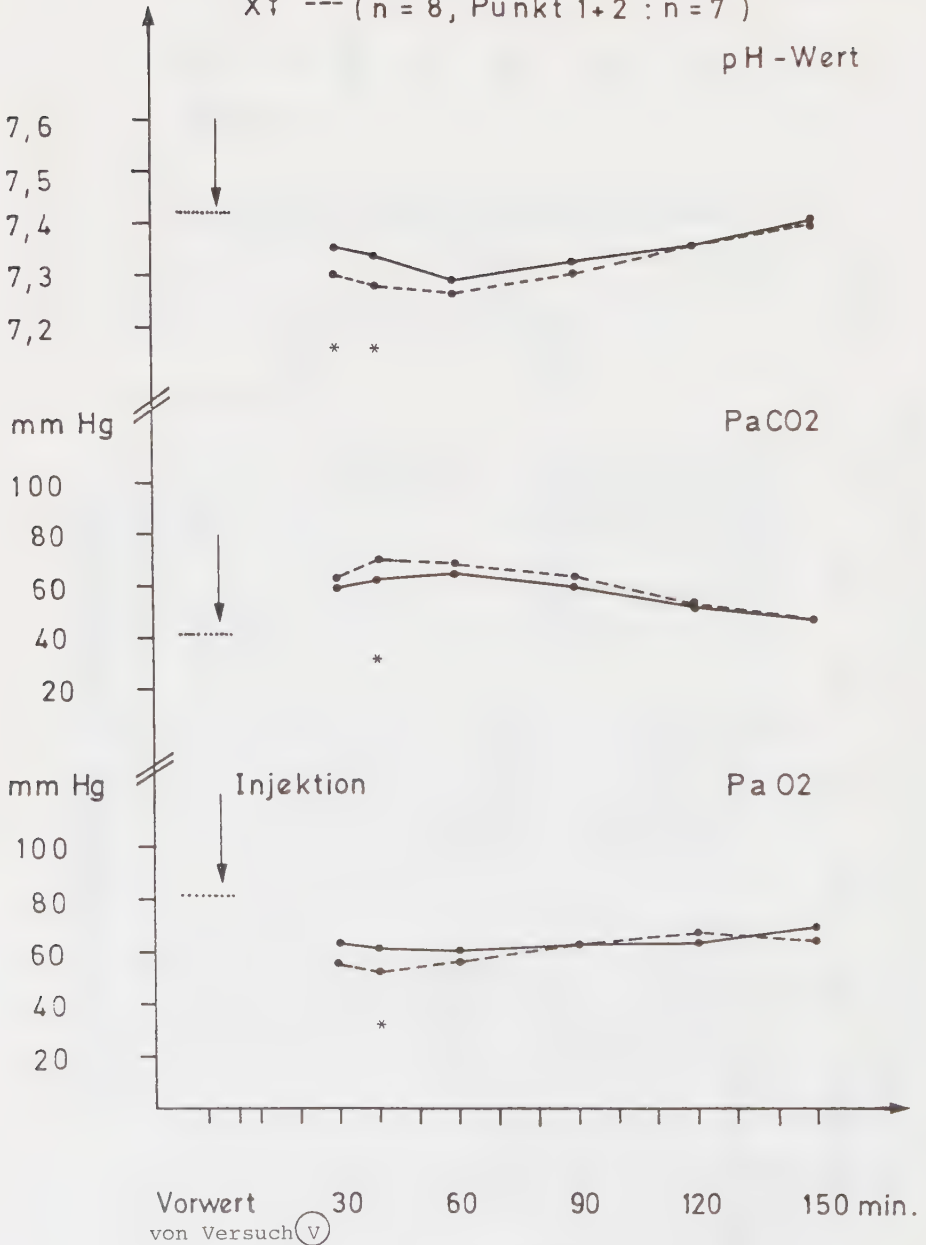
Abb. 16: Zeitlicher Verlauf der AF im Versuch (X)



ATEMPARAMETER IV, V, VI

X♂ — (n=7, Punkt 1: n=5)

X♀ --- (n=8, Punkt 1+2: n=7)



* = signifikante Unterschiede zwischen ♂ + ♀

Abb. 17: Zeitlicher Verlauf der Blutgasparameter in Versuch (X)

Abb. 18: Zeitlicher Verlauf der HF in Versuch (X)

..... = Vorwert von Versuch (V)

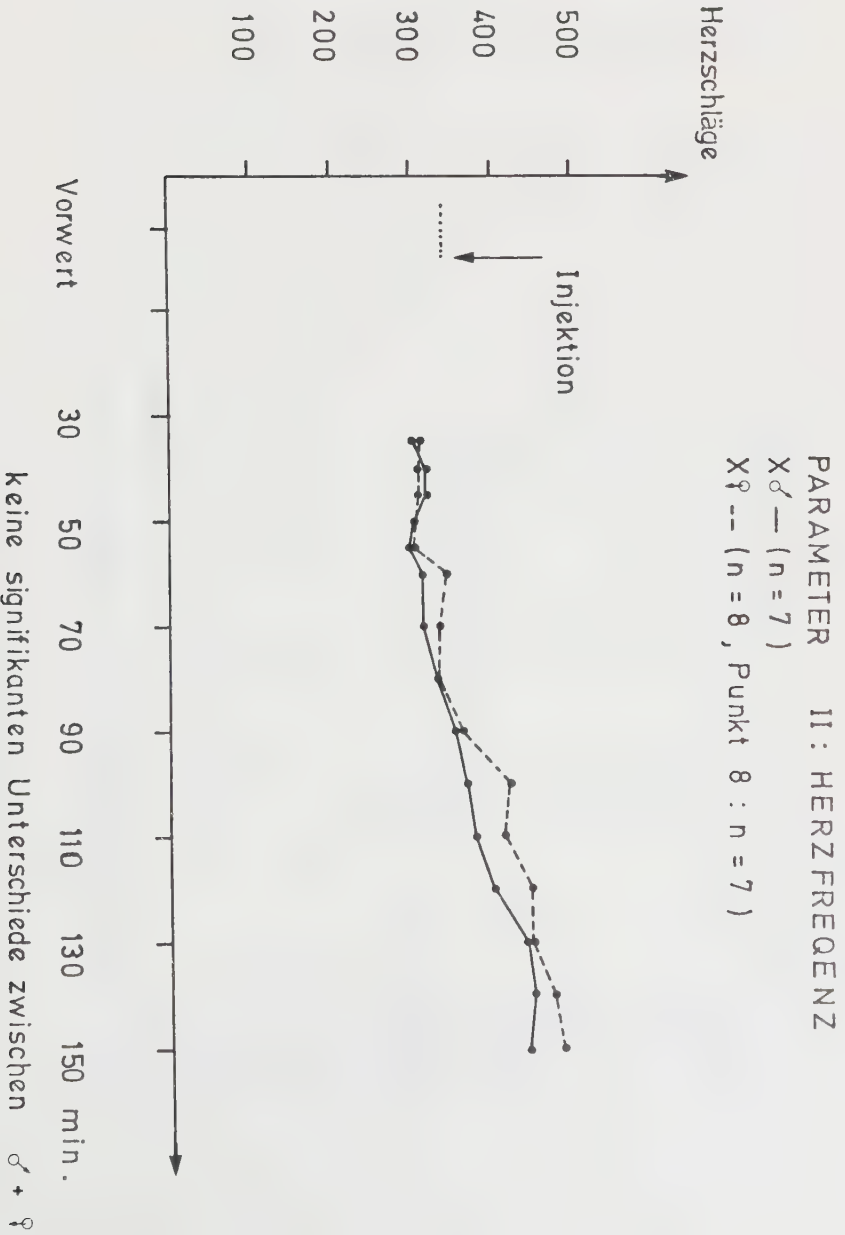
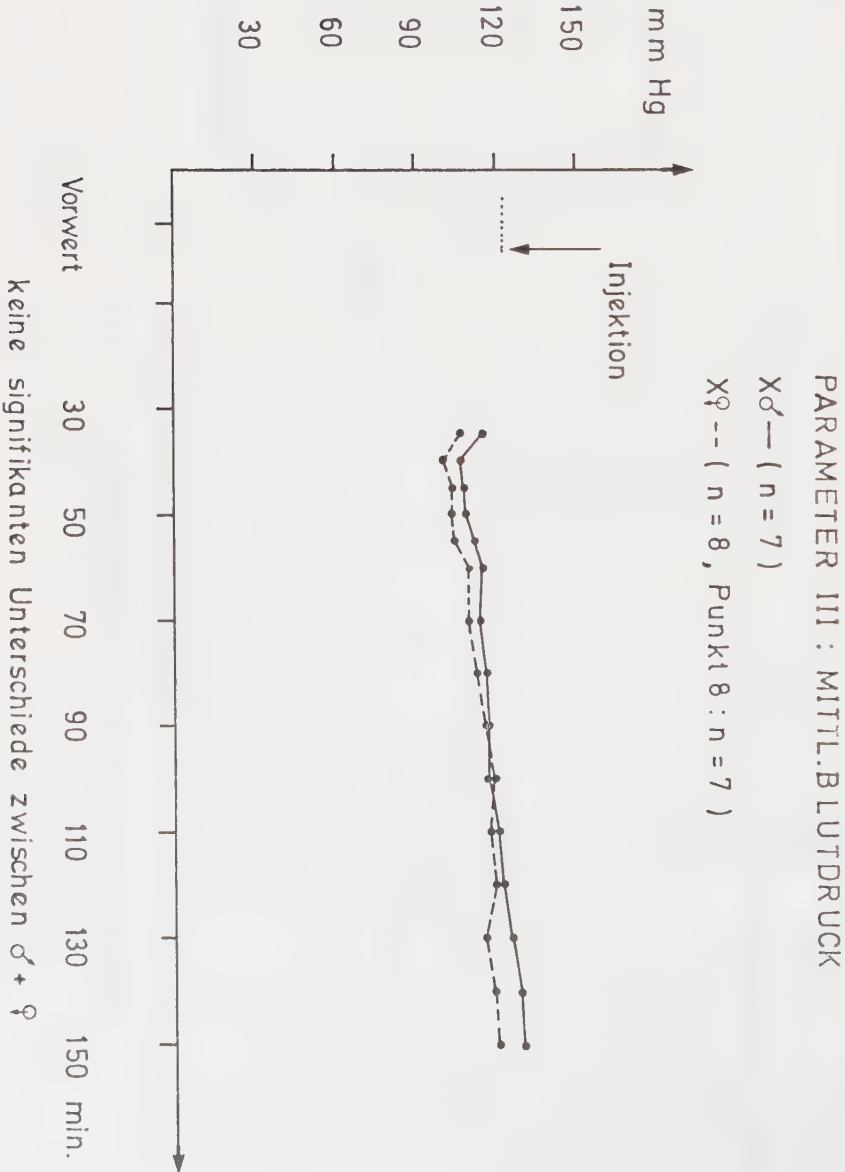


Abb. 19: Zeitlicher Verlauf von P_m in Versuch (X)
..... = Vorwert von Versuch (V)



3.2.5. Hauptversuch (Y)

3.2.5.1. Klinischer Verlauf

Unter Carfentanyl sind die Reaktionen der Versuchstiere klinisch betrachtet sehr unterschiedlich.

Einheitlich ist die Sensibilität (Zwischenzehenreflex) verschwunden und zwar durchschnittlich von der 15. bis zur 70. Minute. Der Stellreflex ist meist vorübergehend verschwunden, da jedoch der Muskeltonus stark erhöht ist (++), läßt sich die genaue Zeitspanne für den Verlust des Stellreflexes nicht festlegen. Dasselbe gilt für den Ohrreflex. Die Tiere bewegen sich von Zeit zu Zeit unruhig, reagieren auf Anblasen und Geräusche während der gesamten Dauer der Analgesie. Der Korneal- und der Fallreflex sind erhalten.

Von 8 Tieren waren 4 Tiere vorübergehend nicht weckbar (25-30-40-70 Minuten lang), die übrigen ließen sich jederzeit aufwecken.

Spontanaktivität tritt durchschnittlich um die 60. Minute herum auf, in einem Fall war die Ratte die gesamte Zeit über sporadisch aktiv, jedoch wie alle anderen stark sediert.

3.2.5.2. Meßergebnisse

Unter Carfentanyl sinkt die Atemfrequenz zwar nicht signifikant ab, die Atmung ist jedoch sehr unregelmäßig und oberflächlich (Abb. 20).

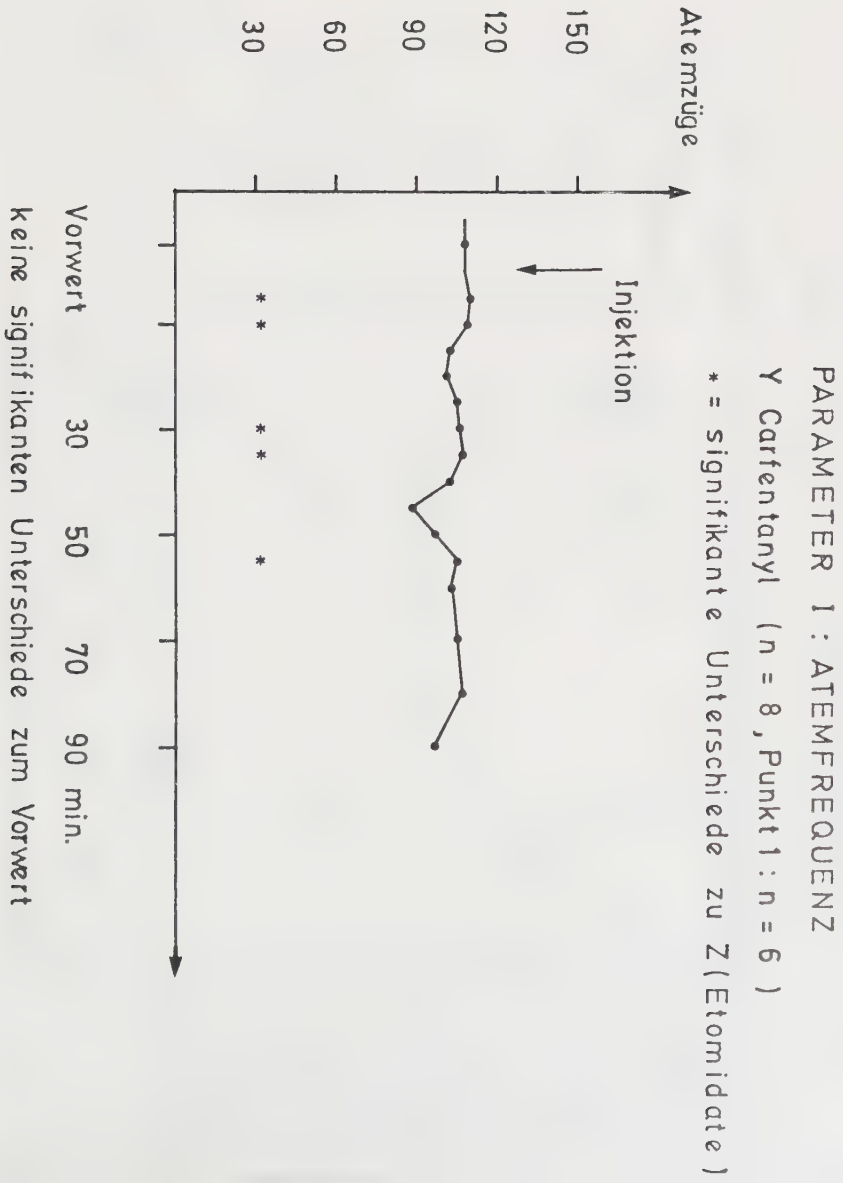
Der P_aCO_2 steigt von der 10. Minute an statistisch signifikant an, der P_aO_2 sinkt ebenso signifikant ab. Der pH-Wert des Blutes sinkt auf den Wert von $7,266 \pm 0,028$ ab. Der BE_a wird stark negativ, er sinkt vom Vorwert von $3,6 \pm 0,6$ auf $3,9 \pm 1,4$ ab, die $HCO_3^-_a$ sinkt auch signifikant ab. Außer dem P_aCO_2 haben sich die Werte bis zur 90. Min. p. i. noch nicht wieder normalisiert (Abb. 21).

Die Herzfrequenz nimmt kaum ab: lediglich in der 40. Minute ist ein signifikanter Abfall zu beobachten (Abb. 22).

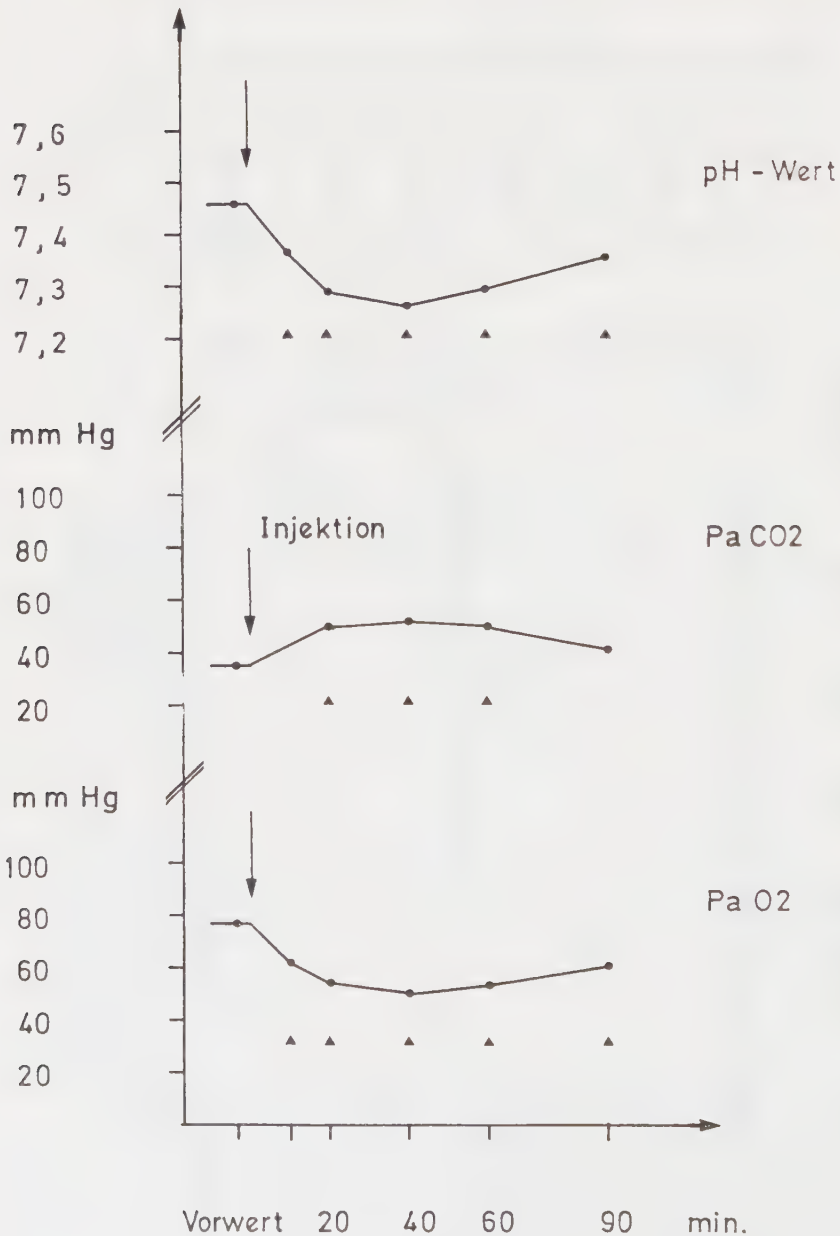
Der mittlere Blutdruck fällt erst spät (30. - 55. Min.) gegenüber dem Vorwert signifikant ab, vorher ist er eher erhöht (nicht signifikant!) (Abb. 23).

Hämatokrit-Werte: Vorwert: $45,6 \% \pm 2,7 \%$
90 Min.: $42,4 \% \pm 3,4 \%$

Abb. 20: Zeitlicher Verlauf der AF in Versuch (Y)



PARAMETER IV, V, VI BLUTGASE, pH-WERT
Y CARFENTANYL (n = 8, P.1: n = 6, P. 2: n = 7)



▲ = signifikante Unterschiede zum Vorwert

Abb. 21: Zeitlicher Verlauf der Blutgasparameter in Versuch (Y)

Abb. 22: Zeitlicher Verlauf der HF in Versuch Y

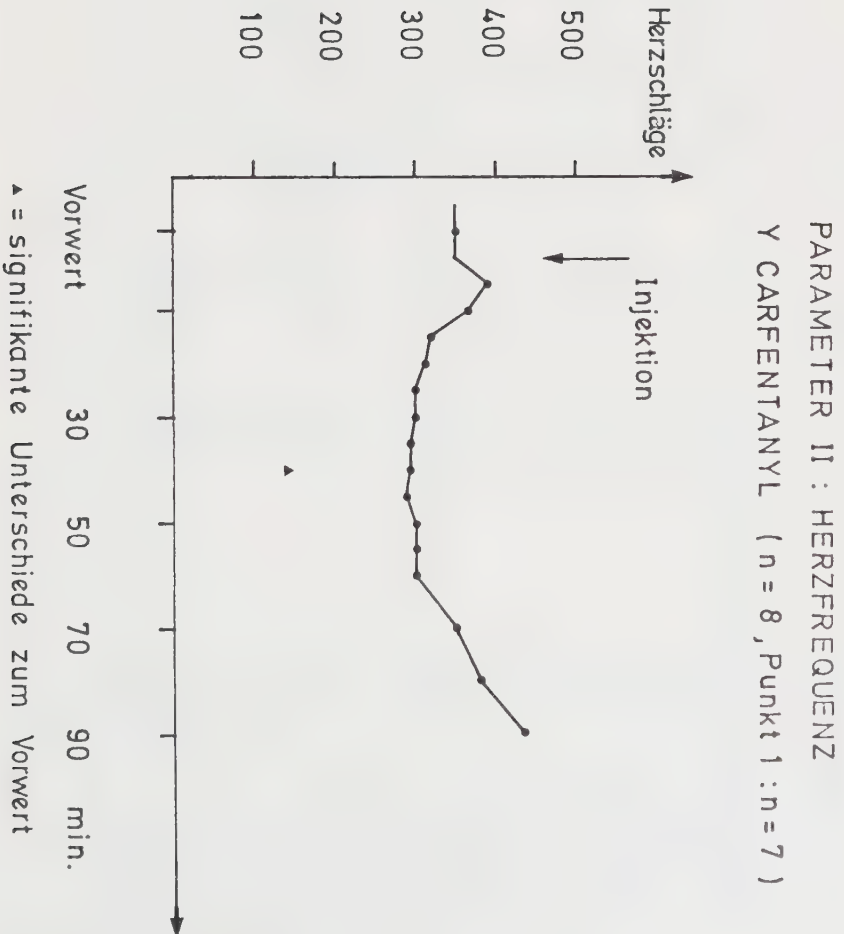
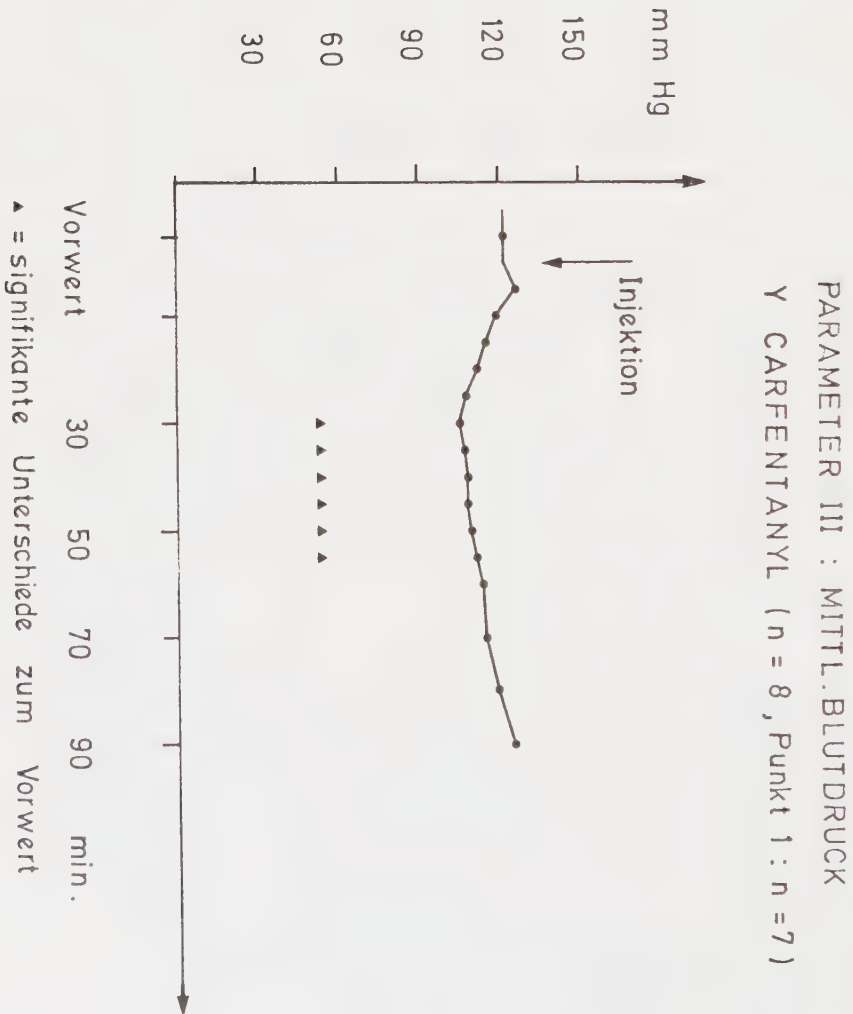


Abb. 23: Zeitlicher Verlauf des P_m in Versuch (Y)



3.2.6. Hauptversuch (Z)

3.2.6.1. Klinischer Verlauf

Unter Etomidate schlafen die Tiere gleichmäßig und ruhig, der Stellreflex und auch der Muskeltonus sind durchschnittlich von der 10. bis zur 45. Minute verschwunden, so daß die Tiere in dieser Zeit völlig entspannt liegen, ohne weckbar zu sein. Die erste Spontanaktivität tritt um die 70. Minute auf, etwa zur selben Zeit sind die Tiere weckbar. Die Reaktion auf Anblasen ist vorübergehend verschwunden.

Die Sensibilität (ZZR) und auch der Ohrreflex sind voll erhalten. Während der Dauer der Hypnose reagieren die Tiere auch auf akustische Reize.

Bei 7 der 8 Tiere traten während der Hypnose vereinzelt unwillkürliche, leichte Muskelzuckungen auf und 3 Tiere machten sporadisch Leckbewegungen mit der Zunge.

3.2.6.2. Meßergebnisse

Unter Etomidate fällt die AF lange Zeit (von der 5. - 60. Min.) signifikant gegenüber dem relativ hohen Vorwert ab (Abb. 24).

Betrachtet man jedoch die Blutgaswerte und die Puffersysteme des Serums, so findet man keine signifikanten Änderungen gegenüber den Vorwerten. Lediglich beim $P_a\text{CO}_2$ sind die Werte in der 20. und in der 40. Minute signifikant erhöht (Abb. 25).

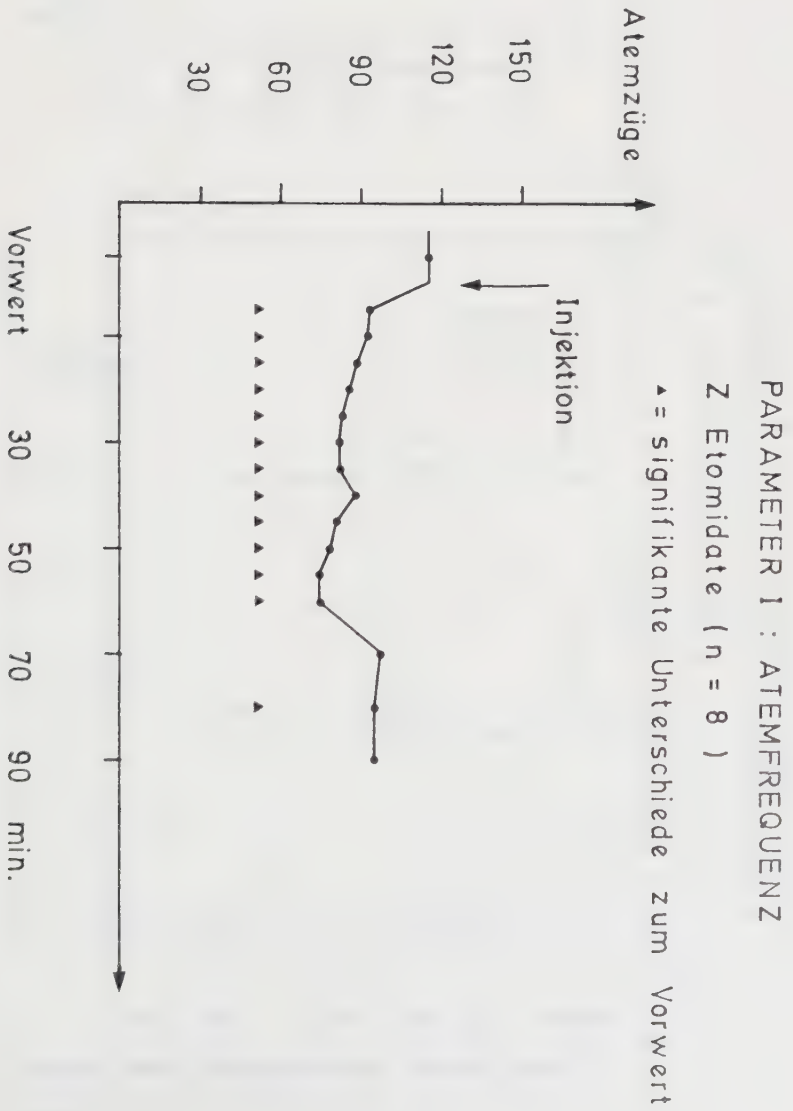
Die Herzfrequenz sinkt anfangs ab (von der 30. - 40.

Min. signifikant) um sich jedoch bald wieder zu normalisieren. Ab der 70. Minute scheint sie sich im Bereich des Vorwertes zu stabilisieren (Abb. 26).

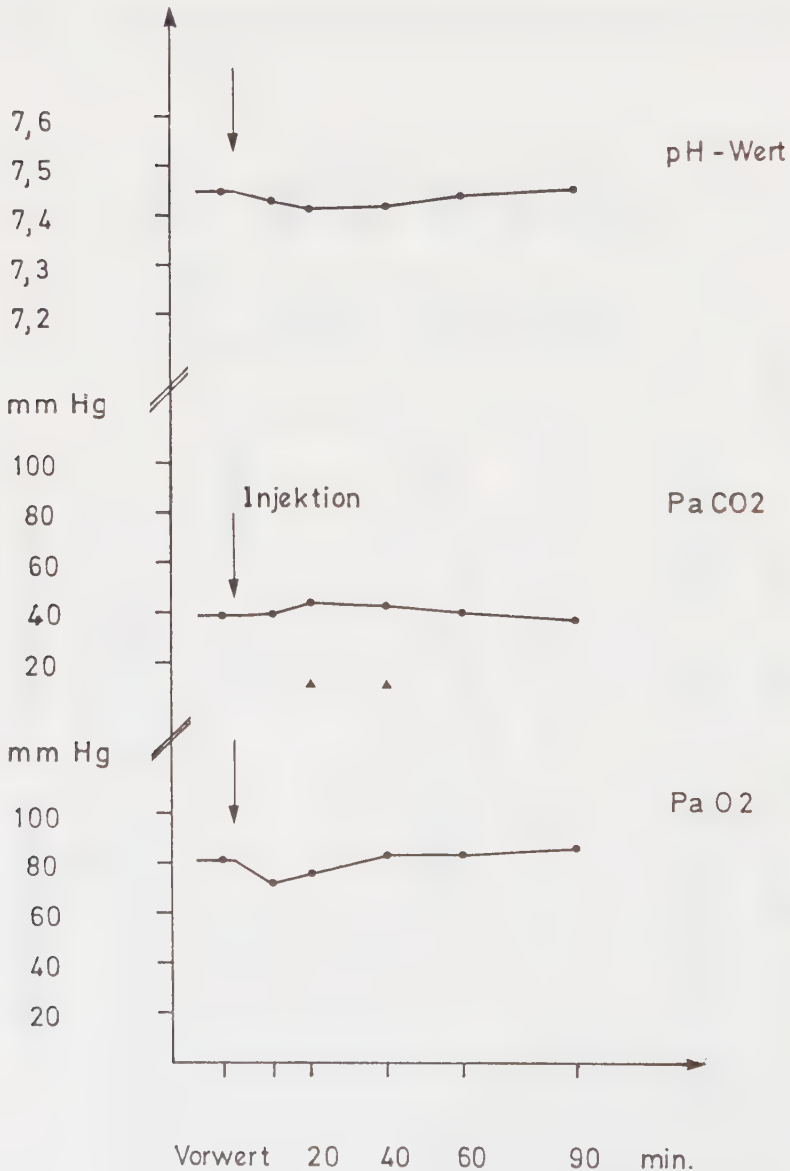
Der mittlere BD sinkt ebenfalls anfangs kurz ab (von der 10. - 35. Min. signifikant), um sich ab der 45. Minute wieder auf den Vorwert einzupendeln (Abb. 27).

Hämatokrit-Werte: Vorwert: $45,6 \% \pm 4,3 \%$
90 Min.: $39,7 \% \pm 2,7 \%$

Abb. 24: Zeitlicher Verlauf der AF in Versuch (Z)



PARAMETER IV, V, VI: BLUTGASE, pH-WERT
Z ETOMIDATE (n = 8, P. 1,3+5 : n = 7)



▲ = signifikante Unterschiede zum Vorwert

Abb. 25: Zeitlicher Verlauf der Blutgasparameter in Versuch (Z)

Abb. 26: Zeitlicher Verlauf der HF in Versuch (Z)

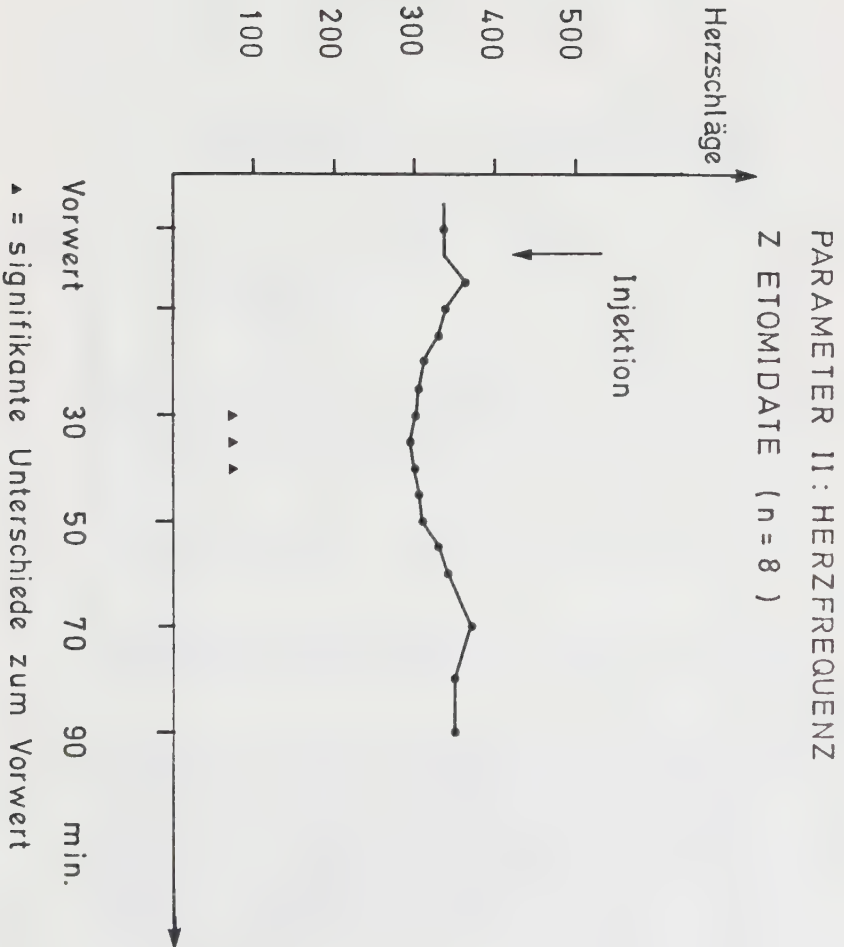
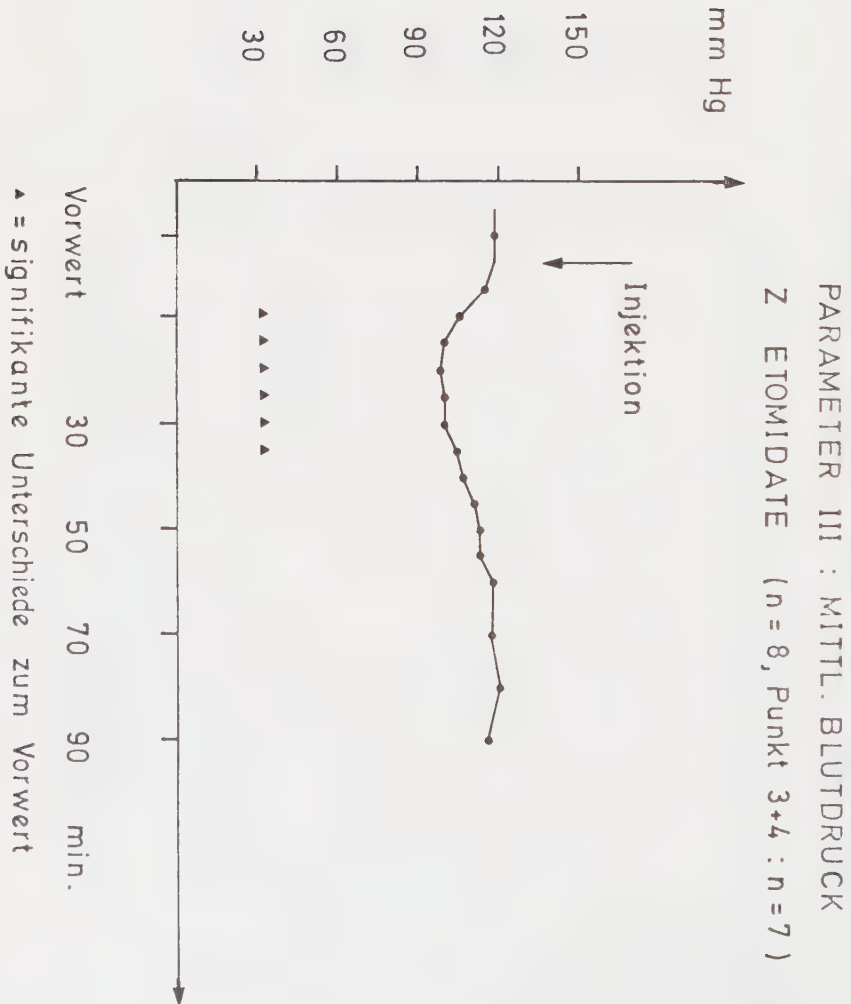


Abb. 27: Zeitlicher Verlauf des P_m in Versuch (Z)



4. Diskussion

4.1. Zu Carfentanyl allein

Carfentanyl allein bewirkt nach dieser Untersuchung Analgesie und Katatonie mit Exophthalmus. Die Ratten sind stark sediert, aber z. T. noch weckbar (ca. 50 %).

Es besteht unter Carfentanyl eine Atemdepression ohne Atemfrequenz-Verlangsamung (ungünstige Werte bei Blutgasen und Puffersystemen). Das Kreislaufsystem wird durch Carfentanyl weniger beeinflusst: Die Herzfrequenz nimmt um max. 16 % in der 40. Minute ab und steigt dann an. Der mittlere arterielle Blutdruck fällt erst in der 30. Minute signifikant (um 13 %) ab und erreicht schon bald wieder den Wachwert.

Das stimmt mit dem überein, was DE VOS (124) und HOFMEYER (53) untersucht haben: auch hier sind die Tiere mit Carfentanyl allein tief sediert. Doch für vollständige Muskelrelaxation muß Carfentanyl mit Xylazin oder Azaperon kombiniert werden (124). Beim Meerschweinchen bewirkt Carfentanyl allein Analgesie, jedoch keine Ruhigstellung (96).

Die Atemdepression bei den Wildtieren ist nur mild und Carfentanyl hat hier eine große Sicherheitsbreite (124).

Die Ergebnisse dieser Untersuchung sind auch vergleichbar mit den Literaturangaben über die Wirkung von Fentanyl, das bei Ratten eine dosisabhängige Analgesie, Katatonie und erhöhten Muskeltonus bewirkt. Unter Fentanyl tritt bei Ratten eine schwere Atemdepression mit Cyanose und Exophthalmus auf.

Beim Hund hat Fentanyl eine ähnliche Wirkung. Zusätzlich zur Atemdepression tritt hier auch noch eine Bradykardie auf (39, 111, 134). Z. T. erbrechen sich die Hunde unter Fentanyl und setzen Kot ab (39). Kaninchen und Ratten setzen 3 - 4 Tage nach der Fentanylinjektion breiigen Kot ab (39). Die Atemdepression unter Fentanyl und Carfentanyl kann einerseits aus einer Hyperventilation (Hecheln beim Hund) (111) und andererseits aus der Dämpfung des Atemzentrums im Großhirn und der respiratorischen Zentren im Hirnstamm erklärt werden, wie sie allen starken Analgetika eigen ist (39, 130).

Erstaunlicherweise ist diese Eigenschaft beim Meer-schweinchen nicht so stark ausgeprägt (96).

Vergleicht man die analgetische Wirkung von Fentanyl und Carfentanyl dosisbezogen bei Ratten, so kann man sagen, daß Carfentanyl etwa 20 mal stärker wirkt als Fentanyl (vgl. 12). Im Vergleich mit Morphin (s. Seite 10) ergibt dies eine 2000fach stärkere Wirkung von Carfentanyl.

4.2. Zu Etomidate allein

Etomidate allein bewirkt eine tiefe Sedation mit Bewußtlosigkeit und Muskelrelaxation, jedoch keine Analgesie.

Die erwähnten Muskelzuckungen sind minimal und treten in großen Abständen auf. Es kommt unter Etomidate zu einer Atemfrequenz-Verlangsamung, offenbar jedoch auch zu einer Atemvertiefung, die sich in ausgesprochen günstigen Blutgaswerten widerspiegelt.

Das stimmt mit dem überein, was andere Autoren über Etomidate bei Ratten und Meerschweinchen untersucht

haben (12, 95, 96). Etomidate hat eine ausgesprochen große Sicherheitsbreite. (64, 67)

4.3. Zur Kombination von Carfentanyl und Etomidate

Bei der Kombination von Carfentanyl und Etomidate ergänzen sich die Eigenschaften der beiden Medikamente im positiven Sinne. Es entsteht bei einer Dosierung von 3,0 µg/kg KG Carfentanyl und 15,0 mg/kg KG Etomidate eine Anästhesie mit tiefer Analgesie, guter Muskelrelaxation und Bewußtlosigkeit. Die Lautempfindlichkeit ist während der Toleranzphase gering.

Während Carfentanyl allein einen Exophthalmus auslöst, halten die Tiere unter Carfentanyl und Etomidate die Augen geschlossen. Dies ist ein Vorteil gegenüber der Ketamin-Xylazin-Narkose, wobei wegen des ausgeprägten Exophthalmus die Augen der Tiere leicht austrocknen.

Die analgetische Phase dauert unter Carfentanyl allein durchschnittlich bis zur 70. Minute, während sie bei der Kombination bis zur 100. Minute anhält.

Andererseits ist der Stellreflex unter Etomidate allein durchschnittlich bis zur 45. Minute negativ, während er bei der Kombination durchschnittlich erst nach der 75. Minute wieder auftritt.

Die Atemdepression ist nicht nur unter Carfentanyl allein, sondern auch bei der Kombination mit Etomidate deutlich ausgeprägt (Abb. 28).

Die beiden Medikamente potenzieren sich hier in bezug auf die Atemfrequenz-Verlangsamung, nicht jedoch auf die Blutgaswerte, die auch bei der Kombination im Bereich der Carfentanylwerte liegen (Abb. 29).

P_{aO_2} und P_{aCO_2} zeigen, daß die Atemfrequenzverlangsamung mit einer Atemdepression einhergeht, während pH_a , BE_a und HCO_3^- die Auswirkungen der Atemdepression als respiratorische Acidose angeben.

Die Atemdepression steht im Gegensatz zur Untersuchung von OBERHUBER beim Meerschweinchen (96).

Das Herz-Kreislaufsystem wird nicht so stark beeinflußt: Die Herzfrequenz sinkt um 14 % gegenüber dem Wachwert ab und steigt zum Versuchsende wieder um 24,5 % an. Derselbe Effekt ist bei Carfentanyl und Etomidate allein zu beobachten (Abb. 30).

Der Blutdruck sinkt vorübergehend um 21 % gegenüber dem Wachwert ab. Ebenso bei Carfentanyl und Etomidate allein (Abb. 31).

Wenn man die Atemdepression und die Kreislaufbeeinflussung beurteilen will, muß man bedenken, daß die Bezugswerte (Wachwerte) von einer unruhigen Umgebung beeinflußt werden. Die Tiere sind aufgeregt infolge der ungewohnten Umgebung, der Versuchsvorbereitungen und des stundenlangen Aufenthalts im engen Zwangskäfig, der jedoch wegen der Gefahr des Herausreißen des Katheters notwendig ist. Deshalb sind diese Werte gegenüber Ruhewerten von nicht beunruhigten Tieren im Stall höchstwahrscheinlich verändert. Könnte man echte Ruhewerte als Bezugspunkte annehmen, so würde wahrscheinlich die Beeinflussung von Atem- und Kreislaufparametern weniger ungünstig aussehen.

Allerdings kann man beim Blutdruckabfall eine Potenzierung der Wirkungen der beiden Medikamente in bezug auf die Dauer, nicht jedoch in bezug auf die Tiefe des Abfalls beobachten (Abb. 31).

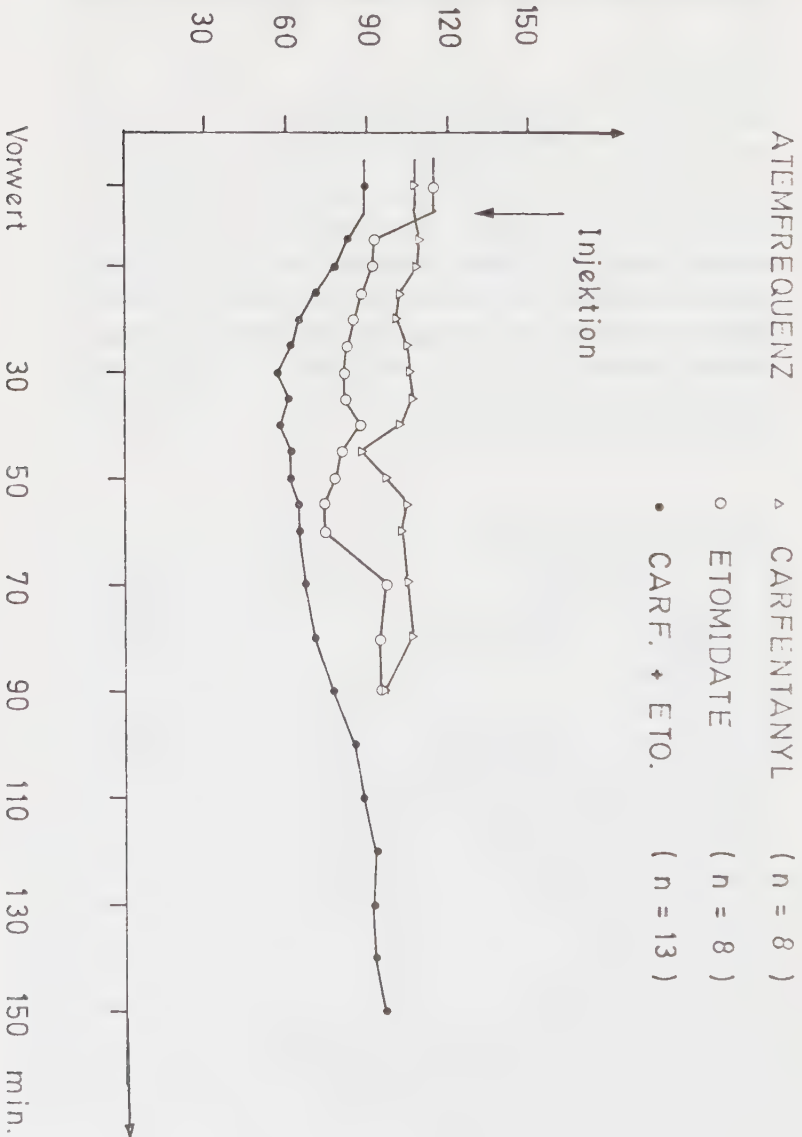
Der Hämatokrit-Wert sinkt zunächst ab, um gegen Ende der Meßperiode wieder leicht anzusteigen. Der Abfall ist abhängig von der Anzahl der entnommenen Blutproben:

Versuch	(V)	:	8 Proben à 0,5 ml	Abfall: 6,8 %
Versuch	(X)	:	6 Proben à 0,5 ml	} Abfall: 5,0 %
Versuch	(Y)	:	6 Proben à 0,5 ml	
Versuch	(Z)	:	6 Proben à 0,5 ml	

Man muß bedenken, daß die Entnahme von 3 bzw. 4 ml Blut für eine kleine Ratte sehr viel bedeutet. Nach RUMMEL (105) darf eine Ratte von 200 - 350 g Körpergewicht maximal 5 ml Blut verlieren, um zu überleben.

Abb. 28: Zeitlicher Verlauf der AF:

Vergleich zwischen den Versuchen (V), (Y) und (Z)



ATEMPARAMETER

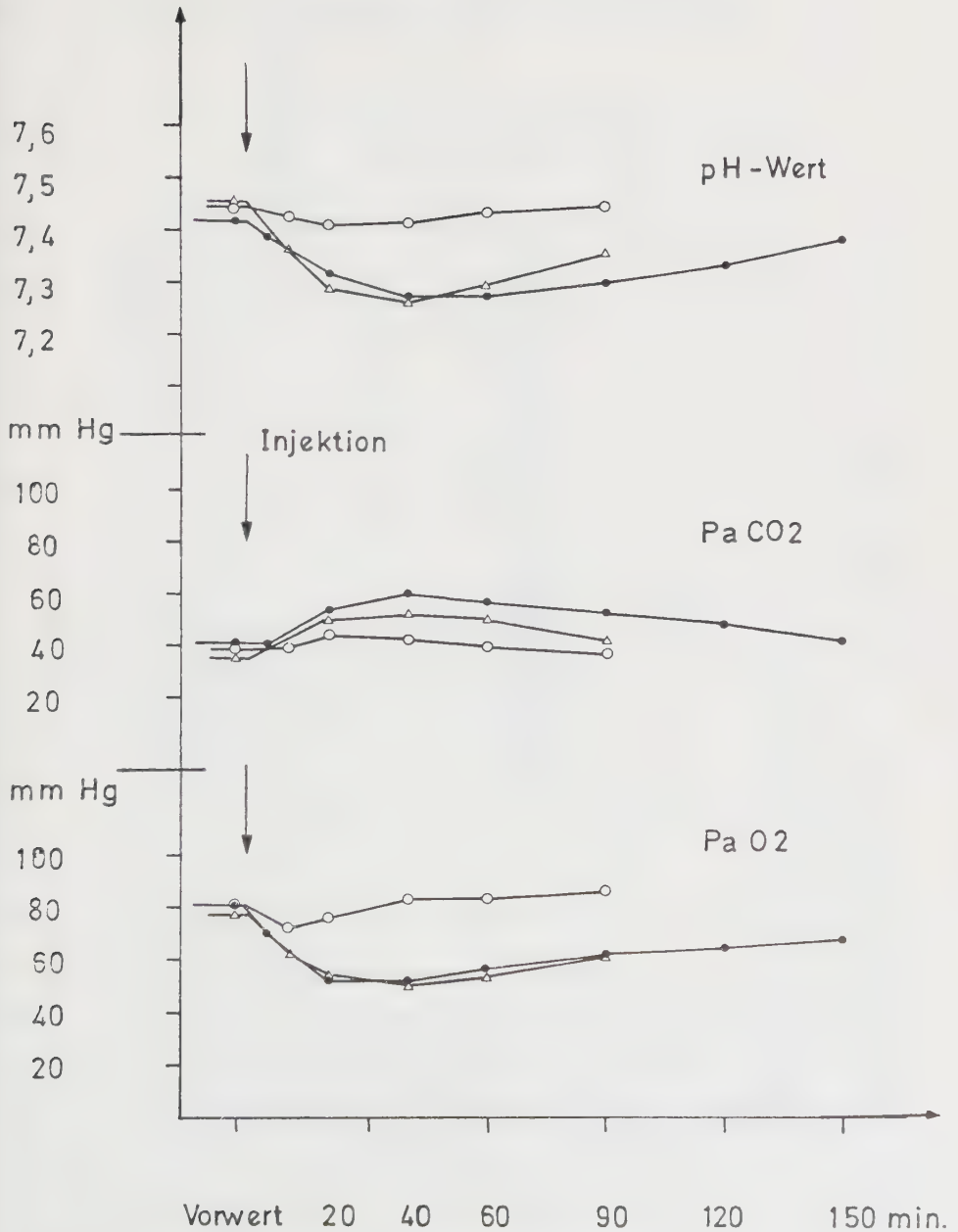


Abb. 29: Zeitlicher Verlauf der Blutgaswerte:
Vergleich zwischen den Versuchen (V), (Y) und (Z)

Abb. 30: Zeitlicher Verlauf der HF:

Vergleich zwischen den Versuchen (V), (Y) und (Z)

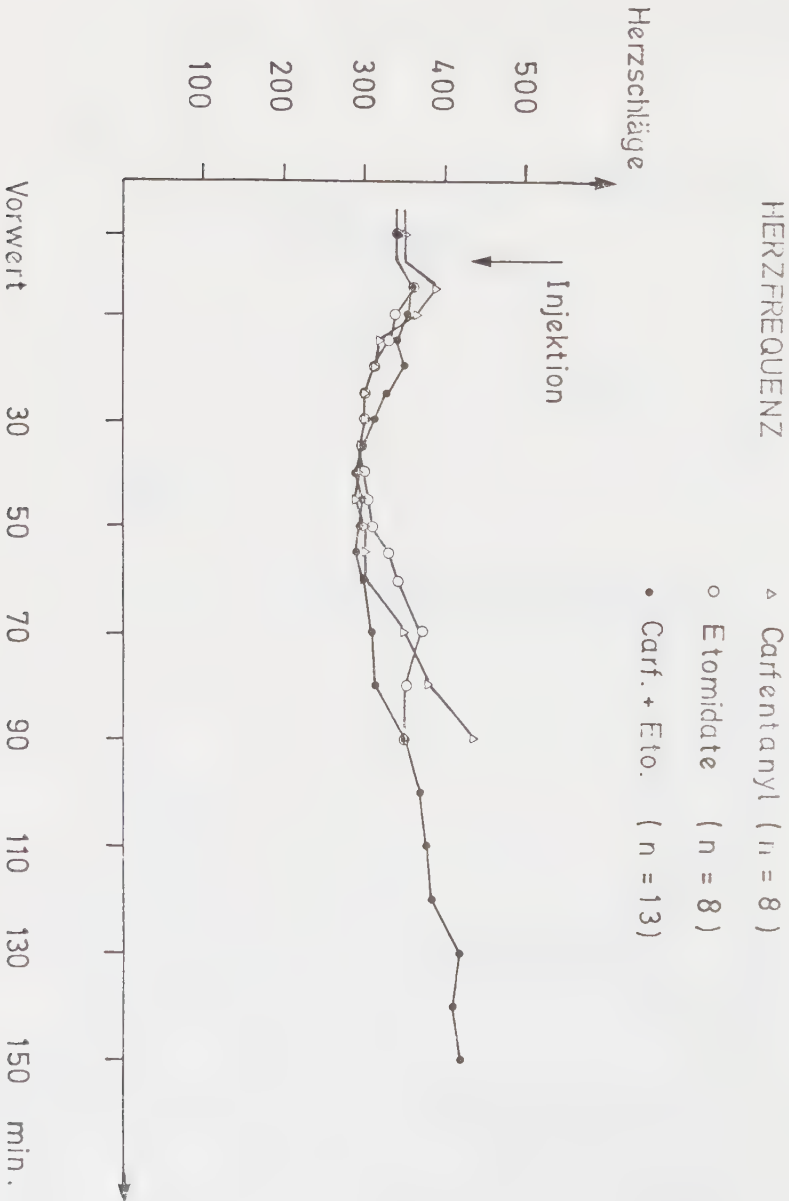
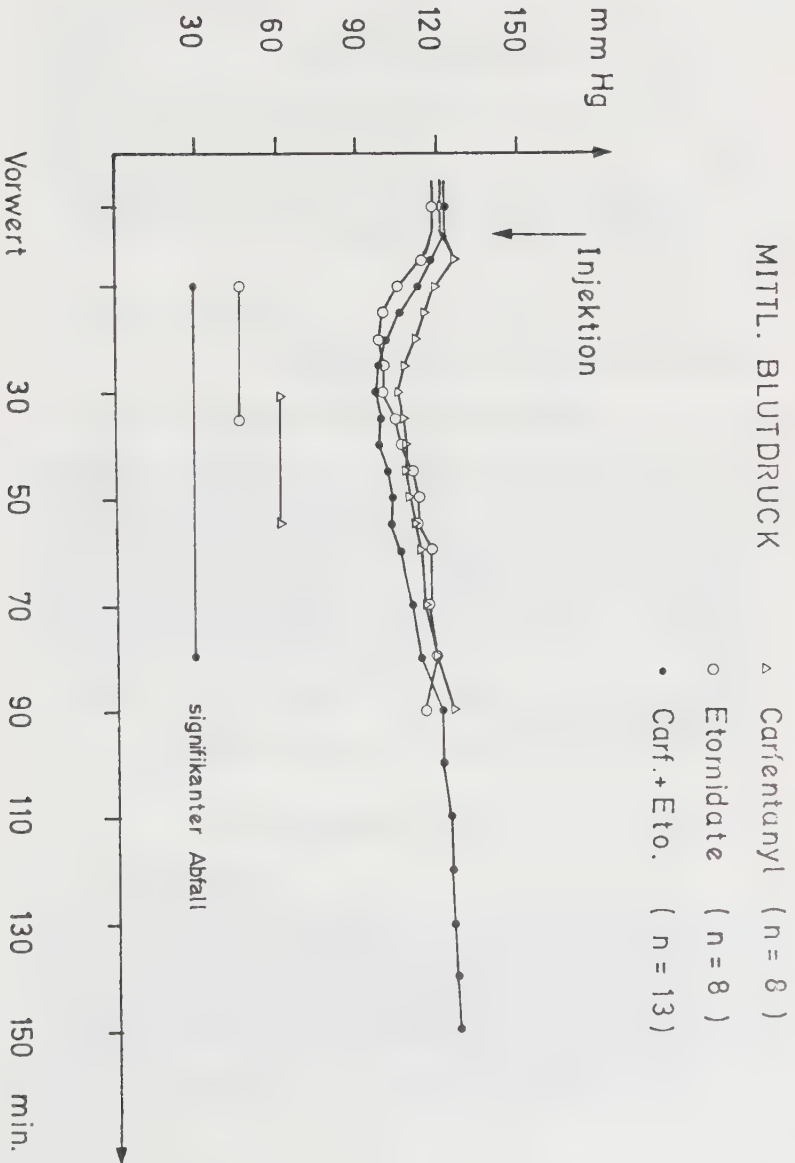


Abb. 31: Zeitlicher Verlauf der P_m :

Vergleich zwischen den Versuchen (V), (Y) und (Z)



4.4. Zusatzversuche

4.4.1. Antagonisierung mit Naloxon

Im 1. Zusatzversuch konnte die teilweise Antagonisierbarkeit von Carfentanyl durch Naloxon dargestellt werden. Wesentlich ist dabei die Möglichkeit, die Phase der Atemdepression zu verkürzen. Gleichzeitig wird allerdings die Analgesie aufgehoben.

4.4.2. Beeinträchtigung der Muskulatur

Bei dem 2. Zusatzversuch, in dem die Muskulatur des rechten Oberschenkels 4 Tage p. i. histologisch untersucht wurde, konnte man eine deutlich sichtbare Nekrose der Muskelfaserbündel mit resorptiver Entzündung und bindegewebiger Organisation feststellen. Man kann davon ausgehen, daß reine Tusche reaktionslos im Gewebe liegenbleibt, also sind die entzündlichen und nekrotischen Veränderungen der Muskulatur auf die Injektion der Carfentanyl-Etomidate-Lösung mit ihrem niedrigen pH-Wert hervorgerufen worden.

4.4.3. Beeinflussung der Körpertemperatur

Der 3. Zusatzversuch über den Körpertemperaturabfall bei Ratten unter der Carfentanyl-Etomidate-Anästhesie, sowie unter der Ketamin-Xylazin-Narkose bekräftigt die Forderung, daß bei jeder Anästhesie an der Ratte eine externe Wärmezufuhr oder zumindest eine Wärmeisolation vorhanden sein muß.

4.5. Geschlechtsbedingte Unterschiede

Zwischen gleichaltrigen männlichen und weiblichen Ratten besteht in bezug auf die Reaktion auf die Carfentanyl-Etomidate-Anästhesie kein signifikanter Unterschied, abgesehen von den Unterschieden bei den 30- und 40-min-Werten der Blutgasparameter.

Jedoch zeigen die weiblichen Tiere einen Trend zur tieferen Anästhesie (Atemparameter und Blutdruck).

Dies läßt sich teilweise mit dem Versuchsaufbau erklären: die etwas höhere (3 %) Dosierung für die leichteren Tiere, unterschiedliche Wachwerte der Männchen und der Weibchen für die Atemfrequenz.

Andererseits könnte dieser Trend jedoch in Übereinstimmung mit den Angaben über geschlechtsunterschiedliche Reaktionen der Ratten auf Barbiturate (7, 31, 54) und auf Ketamin (127) gedeutet werden, zumal Etomidate wie Barbiturate und Ketamin in der Leber metabolisiert wird (51, 76, 87).

4.6. Kritische Betrachtung der Beobachtungen und Meßwerte

4.6.1. Reflexprüfung

Da in bezug auf die Reflexerregbarkeit große individuelle Schwankungen bestehen (24), kann man die Qualität der Narkose (Induktionszeit, Länge der chirurgischen Toleranz, Aufwachphase) nur im Zusammenhang mit den Atmungs- und Kreislaufmessungen beurteilen.

Außerdem ist zu bedenken, daß die Reflexprüfung mit Manipulationen an den Tieren verbunden ist und auch deshalb die Reaktion unterschiedlich ausfallen kann. Die Zeitdauer der Reflexlosigkeit wird durch vermehrte Manipulationen (z. B. Fallreflextest im Vorversuch) verkürzt. Die angegebenen „Zeitpunkte“, zu denen die Reflexe wieder einsetzten, sind also kritisch zu betrachten, zumal die Übergänge zwischen Reflexlosigkeit und der vollen Größe des Reflexes außerordentlich fließend waren.

Sicher kann man jedoch anhand der Reflexprüfungen die Tiefe der Narkose beurteilen.

Der Zustand der Tiere in der Zeit der Muskelrelaxation entsprach in bezug auf die Reflexerregbarkeit demjenigen unter einer leichten Äthernarkose (Vergleichstest).

Die zeitliche Zusammensetzung der Anästhesie wird aus der Abbildung deutlich. Eine operationstüchtige Anästhesie mit Analgesie, Muskelrelaxation, allgemeiner Dämpfung und Reflexarmut ist also durchschnittlich von der 20. - 75. Minute zu erwarten (Abb. 32).

ZEITLICHER VERLAUF DER ANÄSTHESIE

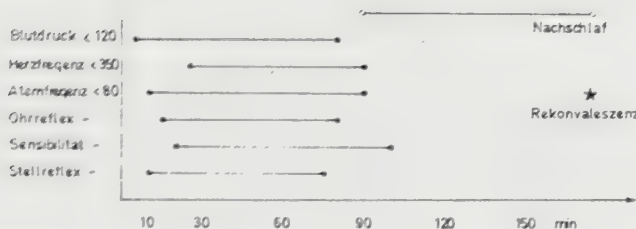


Abb. 32: Operationstüchtige Anästhesie:
durchschnittlich von der 20. - 75. Minute p. i.

4.6.2. Blutgaswerte

Aus technischen Gründen mußten 3 verschiedene Bloodgas-Analyzer verwendet werden. Da im Versuch (V) hauptsächlich ein anderes Gerät zur Bestimmung der Werte diente als im Versuch (X), lassen sich die signifikanten Unterschiede bei den Blutgaswerten (bes. BE_a und $HCO_3^- a$) zwischen Versuch (V) und Versuch (X) erklären.

4.6.3. Vorwerte (Wachwerte)

Es fällt auf, daß die Vorwerte (Wachwerte) für die Al bei Versuch (V), (Y) und (Z) gegeneinander signifikante Unterschiede zeigen. Es ist wahrscheinlich, daß dafür die Raumtemperatur verantwortlich ist, da der Versuch (V)

im Januar und Februar stattfand, der Versuch (Y) im März und der Versuch (Z) im April bei relativ hohen Außentemperaturen.

4.7. Anwendungsmöglichkeiten

Bedenkt man, daß bei allen bisher bekannten Anästhesiemethoden für die Ratte, bei denen eine ausreichende Analgesie und Muskelrelaxation erreicht wird, eine massive Atemdepression auftritt, zählt nach der vorliegenden Untersuchung Carfentanyl-Etomidate zu den guten Methoden der Rattenanästhesie.

Neben Droperidol-Fentanyl (23, 31, 65, 68, 77, 114, 117, 120, 121) Etomidate-Fentanyl (12), Hypnorm^R-Diazepam (39, 40, 121) und Ketamin-Xylazin (23, 99, 115) erfüllt sie die meisten Forderungen an eine gute Anästhesie. Daneben hat sie den Vorteil, durch Antagonisten, wie Naloxon und durch Nachdosierung bedingt steuerbar zu sein.

Klinisch ist sie sehr gut verträglich, sie dauert nur kurz, 55 Minuten, mit einer Erholungszeit von 100 Minuten. Es treten außer einigen leichten Muskelzuckungen während der Einschlaf- und Aufwachphase keine Excitationen und Krämpfe auf. Die Kreislaufbelastung ist minimal.

Nachteilig kann die schmerzhafteste Injektion, die ausgeprägte Nekrose und Entzündung im injizierten Gewebe und die starke Atemdepression bewertet werden.

Praktisch hat sich die Methode jedoch an über 300 Ratten bei Laparatomien (3), Thorakotomien + Intubationen und besonders bei mikrochirurgischen Eingriffen an Gefäßen und Drüsenausführungsgängen (Ductus pancreaticus) bewährt (25, 60).

Übereinstimmend mit diesem Ergebnis wird beim Meer-schweinchen die Anästhesie mit Carfentanyl und Etomidate empfohlen (95, 96) ähnlich wie bei der Katze die Anästhesie mit Metomidate-Fentanyl (8, 20, 113), die sich im Vergleich mit der Ketamin-Xylazin-Narkose besonders in bezug auf die Herz-Kreislauffunktion und die klinische Verträglichkeit bewährt hat (19, 74).

Beim Hund hat sich die Anästhesie mit Etomidate und Fentanyl abgesehen von der Atemdepression und einer Leukozytenabnahme als ausgezeichnet erwiesen und sich besonders durch den günstigen klinischen Verlauf bewährt (21).

Beim Hund kann auch die Anästhesie mit Carfentanyl und Etomidate mit einer Prämedikation von Droperidol empfohlen werden. Es hat sich bewährt, Droperidol in einer Dosierung von 0,3 mg/kg KG i. m. zu injizieren und nach $\frac{1}{4}$ Std. 0,25 µg/kg KG Carfentanyl und 1 mg/kg KG Etomidate i. v. zu geben (44).

Beim Kaninchen hat sich die intramuskuläre Injektion von Carfentanyl und Etomidate nicht bewährt. Die Tiere reagieren darauf mit tonisch-klonischen Krämpfen und excitationsartigen Erscheinungen (25).

5.1. Anästhesiezeiten

Literatur- stelle	Medikamente	Dosis [mg/ kg KG]	Induk- tions- zeit [min]	Toleranz	Rekon- vales- zenz	Appli- kation
Eig. U.	Carfentanyl + Etomidate	0,003 + 15	10-20	50 - 60 min	100 min	i. m.
120	Droperidol + Fentanyl (Innovar-Vet)	10 + 0,2	5	100 min	- -	i. m.
68	Droperidol + Fentanyl (Innovar-Vet)	40 + 0,8	8,5	30 - 60 min	1 - 2 Std.	i. m.
77	Droperidol + Fentanyl (Innovar-Vet)	2,6 + 0,052	5 - 8	30 min	1 - 2 Std.	i. m.
114	Droperidol + Fentanyl (Thalamonal)	2,5-3,7 + 0,05- 0,07	5	Dauer: 3 - 4 Std.		i. p.
23	Droperidol Fentanyl (Thalamonal)	0,8 + 0,015	- -	- -	90 - 120 min	i. p.
23	Ketamin + Xylazin	100 + 16	- -	- -	90 - 120 min	i. m.
115	Ketamin + Xylazin	80-90 + 10	3	30 - 60 min	- -	i. m.

Literatur- stelle	Medikamente	Dosis [mg/ kg KG]	Induk- tions- zeit [min]	Toleranz	Rekon- vales- zenz	Appli- kation
99	Ketamin + Xylazin	87 + 13	4	15 - 30 min	3,8 Std.	i. m.
99	Ketamin + Xylazin	150 + 20	- -	- -	5,3 Std.	i. m.
	"	174 + 26	- -	- -	8,9 Std.	i. m.
	"	261 + 39	- -	- -	10,8 Std.	i. m.
92	Ketamin + Promazin	75 + 5,6	4	41 - 50 min	90 min	i. m.
99	Ketamin solo	175	- -	- -	50-60 min	i. m.
127	Ketamin solo	75	- -	- -	10-35 min	i. m.
128	Ketamin solo	125 Nachdos. nach 1/2 Std.	- -	1 Std.	- -	i. m.
129	Ketamin solo	44	8 - 10	15-25 min	30-45 min	i. m.
41	Alphaxolone + Alphadolone	10-12	20 sec	5-12 min	60 min	i. v.
126	CI 744	20-30	- -	30-60	- -	i. p.
39	Hypnorm	1,0 ml	4	70-90	4-6 Std.	i. m.
	Hypnorm	1,5 ml	5	140-190	7 Std.	

Literatur-stelle	Medikamente	Dosis [mg/kg KG]	Induk-tions-zeit [min]	Toleranz	Rekon-vales-zenz	Appli-kation
11	Glaxo-CT 1341 = Althesin	1,5	- -	2 min	- -	i. v.
	"	6,0	- -	12 min	- -	i. v.
30	Droperidol + Fentanyl + Pentobarbital	9 + 0,180 + 15	10 + 5	30-60 min bis 2 Std.	- -	i. p.
86	Thiogenal 5-10 %	100 - 150	- -	30-120 min	- -	i. p.
130	Thiogenal 1-2 %	120 30	- - - -	20-30 min 20-30 min	- - - -	i. p. i. p.
86	Hexobarbital	200	- -	180 min	- -	i. p.
105	Hexobarbital	140 - 240	- -	2 - 6 Std.	- -	i. p.
130	Hexobarbital	0,2 - 0,3 ml/ Tier	- -	0,5 - 1 Std.	- -	i. p.
86	Pentobarbital	50	- -	90 min	- -	i. p.
89	Pentobarbital	35	- -	- -	2-5 Std.	i. p.
111	Pentobarbital	30-40	5 - 15	45 min	- -	i.v./i.p.

5.2. Physiologische Werte bei Ratten

Angaben aus der Literatur über Normalwerte bei Ratten im Vergleich mit eigenen Untersuchungen:

5.2.1. Blutgaswerte und Säure-Basen-Status:

Literaturstelle	1	70	78	125	eig. Unters.
P_{aO_2} [mmHg]		$93,2 \pm 2,9$		104 ± 5	76 - 85
P_{aCO_2} [mmHg]	$38,0 \pm 3,1$	$39,9 \pm 1,8$	$35 \pm 1,7$	$30,0 \pm 1,1$	34 - 40
pH_a	$7,40 \pm 0,015$	$7,40 \pm 0,03$	7,49	$7,51 \pm 0,016$	7,41 - 7,47
HCO_3^- [mmol/l]		$23,8 \pm 0,8$		$24,4 \pm 1,1$	25,4 - 27,7
Rasse	Sprague-D.	Wistar	Wistar	Albino	Wistar
Technik	Aorten kath.	Aorten kath.	Aorten kath.	Herzpkt.	Aorten kath.

5.2.2.

P_{aO_2} , der einer 50 %igen O_2 -Sättigung des Blutes entspricht und die kritische untere Grenze darstellt (70):

Literaturstelle	2 (aus Abb.)	6	38	122
P_{aO_2} [mmHg]	ca. 45	35,5	38	34,7

5.2.3. Atem- und Herzfrequenz:

Literaturstelle	52	69	70	85	eig. Unters.
AF [min^{-1}]	100 - 150	110 - 150	87 ± 10	66 - 114	84 - 121
HF [min^{-1}]	200 - 360	200 - 370			327 - 395

5.2.4. Körpertemperatur:

Literaturstelle: 2 : $38,0 - 38,2^\circ \text{C}$

5.3. Statistische Auswertung

VERSUCH (V) : Carfentanyl + Etomidate

PARAMETER I: ATEMFREQUENZ

Meß- zeitpunkt	An- zahl	Mittel- wert	Standard- abweichung	Standard- fehler	Signi- fikanz gegen- über
Vorwert	10	88,8	17,4	5,5	Vorwert
5 min	13	83,4	16,3	4,5	
10 min	13	78,1	14,6	4,0	
15 min	13	70,9	14,5	4,0	*
20 min	13	64,6	8,6	2,4	*
25 min	13	62,5	17,5	4,8	*
30 min	13	56,9	14,2	3,9	*
35 min	13	61,1	18,9	5,2	*
40 min	13	57,8	13,6	3,8	*
45 min	13	62,0	20,3	5,6	*
50 min	13	61,8	15,3	4,2	*
55 min	13	65,4	20,3	5,6	*
60 min	13	64,6	20,4	5,7	*
70 min	13	67,4	21,5	5,9	
80 min	13	71,4	21,1	5,8	
90 min	13	78,1	20,4	5,7	
100 min	13	86,1	19,3	5,3	
110 min	13	89,2	16,0	4,4	
120 min	13	94,1	17,6	4,9	
130 min	13	93,5	18,4	5,1	
140 min	13	94,1	22,7	6,3	
150 min	13	97,5	20,1	5,6	

VERSUCH (V) : Carfentanyl + Etomidate

PARAMETER IV (PaO_2); V (PaCO_2); VI (pH_a)

Meß- zeitpunkt	An- zahl	Mittel- wert	Standard- abweichung	Standard- fehler	Signi- fikanz gegen- über Vorwert
Vorwert, IV	12	80,7	16,4	4,7	
5 min	12	70,3	10,0	2,9	*
20 min	13	51,8	8,5	2,4	*
40 min	13	52,3	6,8	1,9	*
60 min	13	57,0	4,2	1,2	*
90 min	13	61,8	4,1	1,1	*
120 min	12	65,5	4,6	1,3	*
150 min	12	68,0	9,0	2,6	*
Vorwert, V	12	41,4	6,2	1,8	
5 min	13	41,2	3,3	0,9	
20 min	13	54,0	4,7	1,3	*
40 min	13	59,9	5,8	1,6	*
60 min	13	56,9	4,3	1,2	*
90 min	13	53,5	5,8	1,6	*
120 min	12	48,2	4,5	1,3	*
150 min	12	42,0	3,8	1,1	
Vorwert, VI	13	7,422	0,043	0,012	
5 min	13	7,39	0,027	0,008	*
20 min	13	7,317	0,038	0,010	*
40 min	13	7,275	0,038	0,010	*
60 min	13	7,276	0,041	0,011	*
90 min	13	7,303	0,043	0,012	*
120 min	12	7,336	0,046	0,013	*
150 min	12	7,384	0,054	0,016	*

VERSUCH (V) : Carfentanyl + Etomidate

1) Base-Excess (BE_a) [mmol/l]

Meß- zeitpunkt	An- zahl	Mittel- wert	Standard- abweichung	Standard- fehler
Vorwert	13	2,2	1,8	0,5
5 min	13	-0,3	1,5	0,4
20 min	13	0,4	1,2	0,3
40 min	13	-0,3	1,6	0,4
60 min	13	-1,3	1,9	0,5
90 min	13	-0,9	1,8	0,5
120 min	13	-0,6	1,2	0,3
150 min	13	-0,1	1,9	0,5

2) Bicarbonatkonzentration (HCO_{3a}^-) [mmol/l]

Meß- zeitpunkt	An- zahl	Mittel- wert	Standard- abweichung	Standard- fehler
Vorwert	13	25,9	2,1	0,6
5 min	13	24,1	1,5	0,4
20 min	13	26,5	1,1	0,3
40 min	13	26,8	1,6	0,4
60 min	13	25,6	1,7	0,5
90 min	13	25,5	1,8	0,5
120 min	13	25,2	1,1	0,3
150 min	13	24,4	1,4	0,4

VERSUCH (V) : Carfentanyl + Etomidate

PARAMETER II: HERZFREQUENZ

Meß- zeitpunkt	An- zahl	Mittel- wert	Standard- abweichung	Standard- fehler	Signi- fikanz gegen- über
Vorwert	13	338,5	41,4	11,5	Vorwert
5 min	13	362,3	65,6	18,2	
10 min	13	356,9	58,4	16,2	
15 min	13	342,3	49,3	13,8	
20 min	12	351,7	43,4	12,5	
25 min	13	326,1	51,7	14,3	
30 min	13	314,6	50,3	13,9	
35 min	13	302,3	46,2	12,8	*
40 min	12	292,5	45,5	13,1	*
45 min	13	299,2	50,1	13,9	*
50 min	13	295,4	52,8	14,6	*
55 min	12	290,8	55,0	15,9	*
60 min	12	298,3	46,1	13,3	*
70 min	12	308,3	49,7	14,3	
80 min	12	315,0	50,2	14,5	
90 min	13	353,0	57,5	15,9	
100 min	13	376,9	65,6	18,2	
110 min	13	393,8	62,8	17,4	
120 min	13	423,8	58,9	16,3	*
130 min	13	423,8	53,3	14,8	*
140 min	13	410,0	58,3	16,2	*
150 min	13	421,5	45,2	12,5	*

VERSUCH (V) : Carfentanyl + Etomidate

PARAMETER III: MITTELDRUCK

Meß- zeitpunkt	An- zahl	Mittel- wert	Standard- abweichung	Standard- fehler	Signi- fikanz gegen- über Vorwert
Vorwert	13	122,9	15,5	4,3	
5 min	13	118,3	7,1	2,0	
10 min	13	113,2	10,2	2,8	*
15 min	13	105,8	8,4	2,3	*
20 min	12	100,7	10,2	2,9	*
25 min	13	97,8	10,1	2,8	*
30 min	13	96,9	8,6	2,4	*
35 min	13	98,8	9,2	2,5	*
40 min	13	98,2	11,3	3,1	*
45 min	13	101,2	11,1	3,1	*
50 min	13	103,1	12,7	3,5	*
55 min	12	102,5	12,6	3,6	*
60 min	12	105,7	12,8	3,7	*
70 min	12	110,5	12,1	3,5	*
80 min	12	112,7	12,0	3,5	*
90 min	13	121,5	10,7	3,0	
100 min	13	121,4	12,1	3,3	
110 min	13	124,0	9,5	2,6	
120 min	13	123,8	10,1	2,8	
130 min	13	125,7	8,5	2,4	
140 min	13	126,6	8,6	2,4	
150 min	13	127,2	9,9	2,7	

VERSUCH (X) ♂: Unterschiedliche geschlechtsbedingte Reaktionen?

PARAMETER I: ATEMFREQUENZ

Meß- zeitpunkt	An- zahl	Mittel- wert	Standard- abweichung	Standard- fehler	Signi- fikanz gegen- über (V) *
5 min	7	113,3	22,9	8,6	*
10 min	7	84,6	8,1	3,1	
15 min	7	78,3	7,9	3,0	
20 min	5	75,2	9,5	4,3	
35 min	7	69,7	8,9	3,4	*
40 min	7	72,0	9,2	3,5	
45 min	7	72,6	11,2	4,2	
50 min	7	71,4	9,1	3,4	
55 min	7	73,7	9,2	3,5	
60 min	7	76,6	12,3	4,6	
70 min	7	76,6	14,1	5,3	
80 min	7	84,0	13,8	5,2	
90 min	7	91,4	15,7	5,9	
100 min	7	97,7	22,0	8,3	
110 min	7	104,6	21,3	8,1	
120 min	7	111,4	16,1	6,1	
130 min	7	113,1	19,1	7,2	
140 min	7	108,6	17,3	6,5	
150 min	7	112,0	14,8	5,6	

VERSUCH (X) ♀: Geschlechtsbedingte unterschiedliche Reaktionen?

PARAMETER I: ATEMPFREQUENZ

Meß- zeitpunkt	An- zahl	Mittel- wert	Standard- abweichung	Standard- fehler
5 min	8	94,0	15,4	5,4
10 min	8	75,0	12,6	4,4
15 min	7	73,1	13,4	5,1
20 min	8	65,0	14,0	4,9
35 min	7	61,1	21,6	8,2
40 min	8	59,5	16,7	5,9
45 min	8	58,0	22,3	7,9
50 min	8	60,0	23,3	8,2
55 min	8	64,5	23,4	8,3
60 min	8	67,0	27,8	9,8
70 min	8	68,0	26,0	9,2
80 min	8	74,0	33,3	11,8
90 min	8	82,0	31,6	11,2
100 min	8	91,0	22,0	7,8
110 min	8	98,0	23,0	8,1
120 min	8	98,0	13,7	4,8
130 min	8	99,5	18,8	6,6
140 min	8	104,5	14,7	5,2
150 min	8	102,0	14,0	4,9

Signi-
fikanz
gegen-
über

(X) ♂

VERSUCH (X) ♂: Geschlechtsbedingte unterschiedliche Reaktionen?

PARAMETER IV (PaO_2); V (PaCO_2); VI (pH_a)

Meß- zeitpunkt	An- zahl	Mittel- wert	Standard- abweichung	Standard- fehler	Signi- fikanz gegen- über (V) (*)
30 min	5	62,8	7,1	3,2	*
40 min	7	60,7	6,5	2,5	
60 min	7	59,8	6,4	2,4	
90 min	7	61,3	7,1	2,7	
120 min	7	63,6	4,9	1,8	
150 min	7	68,7	5,4	2,0	
30 min	5	59,5	3,1	1,4	(*)
40 min	6	62,2	4,6	1,9	
60 min	7	64,3	5,2	2,0	
90 min	7	59,2	6,6	2,5	
120 min	6	51,6	3,9	1,6	
150 min	7	46,3	5,2	2,0	
30 min	5	7,354	0,023	0,010	(*)
40 min	6	7,338	0,018	0,075	
60 min	7	7,287	0,045	0,017	
90 min	7	7,321	0,031	0,012	
120 min	6	7,351	0,027	0,011	
150 min	7	7,398	0,048	0,018	

VERSUCH $\textcircled{X} \text{♀}$: Geschlechtsbedingte unterschiedliche Reaktionen?

PARAMETER IV (P_{aO_2}); V (P_{aCO_2}); VI (pH_a)

Meß- zeitpunkt	An- zahl	Mittel- wert	Standard- abweichung	Standard- fehler
30 min	7	55,6	5,6	2,1
40 min	7	51,7	5,3	2,0
60 min	8	56,2	7,4	2,6
90 min	8	61,2	16,1	5,7
120 min	8	67,4	10,9	3,8
150 min	8	64,5	7,9	2,8
30 min	7	63,4	8,5	3,2
40 min	7	69,7	5,5	2,1
60 min	8	68,3	7,6	2,7
90 min	8	63,3	11,2	4,0
120 min	8	52,1	9,2	3,3
150 min	8	46,0	3,2	1,1
30 min	7	7,301	0,038	0,014
40 min	7	7,281	0,047	0,018
60 min	8	7,264	0,058	0,020
90 min	8	7,299	0,071	0,025
120 min	8	7,348	0,066	0,023
150 min	8	7,391	0,033	0,012

Signi-
fikanz
gegen-
über

$\textcircled{X} \text{♂}$

*

*

*

*

VERSUCH (X) ♂: Geschlechtsbedingte unterschiedliche Reaktionen?

PARAMETER VII (BEa); VIII (HCO_3^-)

Meß- zeitpunkt	An- zahl	Mittel- wert	Standard- abweichung	Standard- fehler	Signi- fikanz gegen- über (*)
30 min	5	4,8	1,5	0,9	*
40 min	6	4,1	2,4	1,0	
60 min	7	1,2	2,7	1,0	
90 min	7	1,8	1,4	0,6	*
120 min	6	1,0	2,6	1,1	*
150 min	7	2,0	2,1	0,8	
30 min	5	31,9	1,9	0,8	(*)
40 min	6	31,7	2,8	1,2	*
60 min	7	29,4	2,6	1,0	*
90 min	7	29,1	2,1	0,8	*
120 min	6	27,0	2,7	1,1	*
150 min	7	26,9	2,1	0,8	

VERSUCH ☒ ♀: Geschlechtsbedingte unterschiedliche Reaktionen?

PARAMETER VII (BEa); VIII (HCO_3^-)

Meß- zeitpunkt	An- zahl	Mittel- wert	Standard- abweichung	Standard- fehler
30 min	7	2,1	3,1	1,2
40 min	7	2,9	2,8	1,1
60 min	8	1,0	3,7	1,3
90 min	8	1,6	2,5	0,9
120 min	8	3,3	4,4	1,5
150 min	8	1,8	1,7	0,6
30 min	7	30,0	3,8	1,4
40 min	7	31,6	2,4	0,9
60 min	8	29,8	3,1	1,1
90 min	8	29,4	2,6	0,9
120 min	8	27,8	1,9	0,7
150 min	8	26,6	1,4	0,5

keine signifikanten Unterschiede zu ☒ ♂

VERSUCH (X) ♂: Geschlechtsbedingte unterschiedliche Reaktionen?

PARAMETER II: HERZFREQUENZ

Meß- zeitpunkt	An- zahl	Mittel- wert	Standard- abweichung	Standard- fehler
35 min	7	305,7	31,5	11,9
40 min	7	318,6	44,9	17,0
45 min	7	318,6	46,3	17,5
50 min	7	304,3	38,7	14,6
55 min	7	297,1	37,7	14,3
60 min	7	312,8	43,9	16,6
70 min	7	312,8	35,4	13,3
80 min	7	331,4	63,6	24,0
90 min	7	352,8	62,4	53,6
100 min	7	367,1	68,5	25,9
110 min	7	377,1	94,1	35,6
120 min	7	400,0	86,0	32,5
130 min	7	440,0	84,8	32,1
140 min	7	450,0	82,9	31,3
150 min	7	444,3	62,1	23,5

kein signifikanter Unterschied zu (V)

VERSUCH (X) ♀ : Geschlechtsbedingte unterschiedliche Reaktionen?

PARAMETER II: HERZFREQUENZ

Meß- zeitpunkt	An- zahl	Mittel- wert	Standard- abweichung	Standard- fehler
35 min	7	311,4	65,3	24,6
40 min	8	310,0	49,6	17,5
45 min	8	311,2	59,6	21,1
50 min	8	308,7	57,4	20,3
55 min	8	305,0	57,3	20,3
60 min	8	343,7	71,7	25,3
70 min	8	335,0	60,9	21,5
80 min	8	332,5	75,9	26,8
90 min	8	363,5	87,9	31,1
100 min	8	422,5	69,4	24,5
110 min	8	415,0	91,3	32,3
120 min	8	446,2	93,0	32,9
130 min	8	445,0	64,6	16,5
140 min	8	475,0	27,8	9,8
150 min	8	486,2	48,4	17,1

kein signifikanter Unterschied zu (X) ♂

VERSUCH (X) ♂: Geschlechtsgebundene unterschiedliche Reaktionen?

PARAMETER III: MITTLERER BLUTDRUCK

Meß- zeitpunkt	An- zahl	Mittel- wert	Standard- abweichung	Standard- fehler
35 min	7	115,7	12,3	4,6
40 min	7	107,7	12,0	4,5
45 min	7	108,8	11,1	4,2
50 min	7	109,4	11,5	4,3
55 min	7	112,6	11,2	4,2
60 min	7	115,7	12,8	4,8
70 min	7	114,6	9,2	3,5
80 min	7	116,3	9,7	3,7
90 min	7	117,7	11,0	4,2
100 min	7	117,4	10,5	4,0
110 min	7	120,0	11,7	4,4
120 min	7	122,6	12,5	4,7
130 min	7	126,5	11,3	4,3
140 min	7	129,1	10,8	4,1
150 min	7	130,0	11,7	4,4

Signi-
fikanz
gegen-
über

(V)
*

VERSUCH (X) ♀ : Geschlechtsbedingte unterschiedliche Reaktionen?

PARAMETER III: MITTLERER BLUTDRUCK

Meß- zeitpunkt	An- zahl	Mittel- wert	Standard- abweichung	Standard- fehler
35 min	7	107,1	13,5	5,1
40 min	8	101,0	10,0	3,5
45 min	8	104,0	10,1	3,6
50 min	8	104,2	10,4	3,7
55 min	8	105,0	9,8	3,5
60 min	8	110,2	7,9	2,8
70 min	8	110,0	9,6	3,4
80 min	8	113,5	7,6	2,7
90 min	8	116,2	9,9	3,5
100 min	8	119,7	9,3	3,3
110 min	8	118,0	10,5	3,7
120 min	8	120,2	10,3	3,6
130 min	8	116,5	7,8	2,8
140 min	8	119,7	6,3	2,2
150 min	8	120,5	5,6	2,0

keine signifikanten Unterschiede zu (X) ♂

VERSUCH (Y) : Carfentanyl allein

PARAMETER I: ATEMFREQUENZ

Meß- zeitpunkt	An- zahl	Mittel- wert	Standard- abweichung	Standard- fehler
Vorwert	6	108,0	22,9	9,3
5 min	8	110,0	15,7	5,5
10 min	8	109,0	13,3	4,7
15 min	8	102,5	15,1	5,3
20 min	8	101,5	18,1	6,4
25 min	8	105,5	26,3	9,3
30 min	8	106,0	22,3	7,9
35 min	8	107,0	26,3	9,3
40 min	8	102,0	26,6	9,4
45 min	8	88,5	30,4	10,7
50 min	8	97,5	25,3	8,9
55 min	8	105,5	22,3	7,9
60 min	8	103,0	30,3	10,7
70 min	8	105,0	20,8	7,3
80 min	8	107,5	15,5	5,5
90 min	8	97,5	21,8	7,7

keine signifikanten Abweichungen zum Vorwert

VERSUCH (Y) : Carfentanyl allein

PARAMETER IV (PaO_2); V (PaCO_2); VI (pHa)

Meß- zeitpunkt	An- zahl	Mittel- wert	Standard- abweichung	Standard- fehler	Signi- fikanz gegen- über
Vorwert, IV	6	77,0	5,7	2,3	Vorwert
10 min	7	62,1	11,1	4,2	*
20 min	8	53,7	9,7	3,4	*
40 min	8	50,7	7,7	2,7	*
60 min	8	53,4	8,8	3,1	*
90 min	8	59,5	8,8	3,1	*
Vorwert, V	6	35,5	4,0	1,6	
10 min	7	42,4	6,8	2,6	
20 min	8	50,3	7,7	2,7	*
40 min	8	52,2	4,8	1,7	*
60 min	8	50,4	5,5	1,9	*
90 min	8	42,5	6,2	2,2	
Vorwert, VI	7	7,461	0,031	0,012	
10 min	7	7,367	0,058	0,022	*
20 min	8	7,289	0,085	0,030	*
40 min	8	7,266	0,079	0,028	*
60 min	8	7,295	0,081	0,029	*
90 min	8	7,355	0,074	0,026	*

VERSUCH (Y) : Carfentanyl allein

PARAMETER VII (BEa), VIII (HCO_3^-)

Meß- zeitpunkt	An- zahl	Mittel- wert	Standard- abweichung	Standard- fehler	Signi- fikanz gegen- über
Vorwert, VII	7	3,6	1,5	0,6	Vorwert
10 min	7	-1,2	2,7	1,0	*
20 min	8	-3,3	3,9	1,4	*
40 min	8	-3,9	4,0	1,4	*
60 min	8	-2,6	4,1	1,4	*
90 min	8	-1,0	4,0	1,4	*
Vorwert, VIII	7	26,3	1,4	0,5	
10 min	7	23,2	2,5	0,9	*
20 min	8	23,1	2,9	1,0	*
40 min	8	22,9	3,1	1,1	*
60 min	8	23,7	3,3	1,2	*
90 min	8	23,4	2,8	1,0	*

VERSUCH (Y) : Carfentanyl allein

PARAMETER II: HERZFREQUENZ

Meß- zeitpunkt	An- zahl	Mittel- wert	Standard- abweichung	Standard- fehler
Vorwert	7	351,4	37,2	14,0
5 min	8	387,5	96,2	43,0
10 min	8	366,2	51,2	18,1
15 min	8	321,2	54,1	19,1
20 min	8	315,0	37,4	13,2
25 min	8	303,7	62,8	22,2
30 min	8	301,2	36,0	12,7
35 min	8	297,5	38,4	13,6
40 min	8	296,2	27,2	9,6
45 min	8	287,5	39,5	14,0
50 min	8	298,7	48,2	17,0
55 min	8	302,5	52,3	18,5
60 min	8	301,2	39,8	14,1
70 min	8	353,7	76,7	27,1
80 min	8	382,5	82,4	29,1
90 min	8	436,2	117,6	41,6

Signi-
fikanz
gegen-
über
Vorwert

*

VERSUCH (Y) : Carfentanyl allein

PARAMETER III: MITTLERER BLUTDRUCK

Meß- zeitpunkt	An- zahl	Mittel- wert	Standard- abweichung	Standard- fehler	Signi- fikanz gegen- über Vorwert
Vorwert	7	121,7	13,2	5,0	
5 min	8	126,0	12,0	4,2	
10 min	8	119,0	8,7	3,1	
15 min	8	115,7	10,3	3,6	
20 min	8	112,0	11,0	3,9	
25 min	8	108,7	16,0	5,6	
30 min	8	105,5	12,7	4,5	*
35 min	8	107,7	13,9	4,9	*
40 min	8	108,7	13,7	4,8	*
45 min	8	108,5	13,2	4,7	*
50 min	8	109,0	12,6	4,5	*
55 min	8	111,5	10,8	3,8	*
60 min	8	113,5	12,9	4,6	
70 min	8	114,7	10,1	3,6	
80 min	8	119,2	13,0	4,6	
90 min	8	125,0	13,0	4,6	

VERSUCH (Z) : Etomidate allein

PARAMETER I: ATEMFREQUENZ

Meß- zeitpunkt	An- zahl	Mittel- wert	Standard- abweichung	Standard- fehler	Signi- fikanz gegen- über
Vorwert	8	115,0	18,2	6,4	Vorwert *
5 min	8	93,5	10,7	3,8	*
10 min	8	92,5	11,0	3,9	*
15 min	8	89,0	14,8	5,2	*
20 min	8	86,5	11,9	4,2	*
25 min	8	83,5	7,5	2,7	*
30 min	8	82,0	8,8	3,1	*
35 min	8	82,5	9,0	3,2	*
40 min	8	88,0	14,8	5,2	*
45 min	8	81,5	19,2	6,8	*
50 min	8	79,0	10,8	3,8	*
55 min	8	85,5	10,0	3,5	*
60 min	8	85,5	12,4	4,4	
70 min	8	98,5	11,7	4,1	*
80 min	8	95,0	13,6	4,6	
90 min	8	95,0	18,0	6,3	

VERSUCH (Z) : Etomidate allein

PARAMETER IV (PaO_2), V (PaCO_2), VI (pHa)

Meß- zeitpunkt	An- zahl	Mittel- wert	Standard- abweichung	Standard- fehler	Signi- fikanz gegen- über Vorwert
Vorwert, IV	7	81,3	10,3	3,9	
10 min	8	71,6	5,6	2,0	
20 min	7	75,8	7,8	2,9	
40 min	8	83,5	6,9	2,4	
60 min	7	82,8	3,7	1,4	
90 min	8	86,2	6,2	2,2	
Vorwert, V	8	39,0	4,1	1,5	
10 min	8	40,3	2,7	1,0	
20 min	7	44,4	3,3	1,2	*
40 min	8	43,2	3,6	1,3	*
60 min	8	40,6	2,9	1,0	
90 min	8	37,0	2,3	0,8	
Vorwert, VI	8	7,452	0,043	0,015	
10 min	8	7,431	0,056	0,020	
20 min	8	7,415	0,042	0,015	
40 min	8	7,419	0,057	0,020	
60 min	8	7,440	0,055	0,019	
90 min	8	7,459	0,081	0,028	

VERSUCH (2) : Etomidate allein

PARAMETER VII (BEa); VIII (HCO_3^-)

Meß- zeitpunkt	An- zahl	Mittel- wert	Standard- abweichung	Standard- fehler
Vorwert, VII	8	3,6	3,4	1,2
10 min	8	3,0	4,8	1,7
20 min	8	3,5	3,9	1,4
40 min	8	3,2	5,2	1,8
60 min	8	3,6	4,7	1,6
90 min	8	3,1	5,8	2,0
Vorwert, VIII	8	26,5	3,3	1,2
10 min	8	26,4	4,3	1,5
20 min	7	28,3	3,6	1,4
40 min	8	27,3	5,0	1,8
60 min	8	27,0	4,2	1,8
90 min	8	25,7	4,8	1,7

keine signifikanten Abweichungen vom Vorwert

VERSUCH (2) : Etomidate allein

PARAMETER II: HERZFREQUENZ

Meß- zeitpunkt	An- zahl	Mittel- wert	Standard- abweichung	Standard- fehler	Signi- fikanz gegen- über Vorwert
Vorwert	8	338,7	37,6	13,3	
5 min	8	365,0	38,3	13,5	
10 min	8	343,7	41,7	14,7	
15 min	8	327,5	43,0	15,2	
20 min	8	308,7	31,8	11,2	
25 min	8	305,0	36,6	12,9	
30 min	8	298,7	27,5	9,7	*
35 min	8	290,0	28,8	10,2	*
40 min	8	297,5	25,5	9,0	*
45 min	8	306,2	29,2	10,3	
50 min	8	313,7	41,7	14,7	
55 min	8	335,0	60,2	21,3	
60 min	8	340,0	66,1	23,4	
70 min	8	372,5	61,3	21,7	
80 min	8	351,2	66,8	23,6	
90 min	8	351,2	44,9	15,9	

VERSUCH (Z) : Etomidate allein

PARAMETER III: MITTLERER BLUTDRUCK

Meß- zeitpunkt	An- zahl	Mittel- wert	Standard- abweichung	Standard- fehler	Signi- fikanz gegen- über Vorwert
Vorwert	8	119,0	13,7	4,8	
5 min	8	116,5	11,0	3,9	
10 min	7	106,3	13,6	5,1	*
15 min	7	99,7	17,1	6,5	*
20 min	8	98,7	15,1	5,3	*
25 min	8	99,7	17,0	6,0	*
30 min	8	99,7	16,3	5,8	*
35 min	8	104,6	17,3	6,1	*
40 min	8	107,7	17,7	6,3	
45 min	8	111,0	19,0	6,7	
50 min	8	113,2	15,3	5,4	
55 min	8	113,2	17,1	6,0	
60 min	8	118,0	15,5	5,5	
70 min	8	117,2	19,9	7,0	
80 min	8	120,6	11,8	4,2	
90 min	8	116,7	16,0	5,6	

III. VERZEICHNIS DER ABKÜRZUNGEN UND SYMBOLE

Abkürzungen

i. v.	=	intravenös
i. m.	=	intramuskulär
i. p.	=	intraperitoneal
s. c.	=	subcutan
KG	=	Körpergewicht
BD	=	Blutdruck
P_m (syst./diast.)	=	mittlerer, systolischer, diastolischer BD
AF	=	Atemfrequenz
HF	=	Herzfrequenz
P_aO_2	=	Sauerstoffpartialdruck, arteriell
P_aCO_2	=	Kohlendioxidpartialdruck, arteriell
pH_a	=	pH-Wert, arteriell
BE_a	=	base-excess = Basenüberschuß, arteriell
$HCO_3^-_a$	=	Bicarbonatkonzentration, arteriell
ZZR	=	Zwischenzehenreflex
LRR	=	loss of righting reflex = Verlust des Stellreflexes
TWD	=	tail withdrawal reflex = Zurückziehen des Rattenschwanzes bei Hitzereiz
PO	=	palpebral opening = Lidschluß
p. i.	=	post injectionem
LD_{50}	=	Dosis, bei der 50 % der Tiere sterben
ED_{50}	=	Dosis, die bei 50 % der Tiere wirksam ist

Symbole

p = Wahrscheinlichkeit

n = Anzahl

t = Zeit

$\emptyset$ = Durchschnitt

♀ = weiblich

♂ = männlich

Ⓥ = Hauptversuch: Anästhesie bei der Ratte mit
Carfentanyl und Etomidate

ⓧ = Hauptversuch: Anästhesie mit Carfentanyl und
Etomidate bei gleichaltrigen
männlichen und weiblichen Ratten,
um eventuelle geschlechtsbedingt-
unterschiedliche Reaktionen auf-
zudecken.

Ⓨ = Analgesie bei der Ratte mit Carfentanyl

Ⓩ = Hypnose bei der Ratte mit Etomidate

IV. VERZEICHNIS DER ABBILDUNGEN

	Seite
Abb. 1: Chemische Formeln von Fentanyl und Carfentanyl	18
2: Chemische Formeln von Metomidate und Etomidate	20
3: Lineare Dosisabhängigkeit der Schlafdauer bei Ratten unter Etomidate-Hypnose (64)	22
4: Druckverlauf in zentralen und peripheren Arterien	25
5: Narkosestadien	28
6: 2 Ratten im Zwangskäfig	31
7: Versuchsaufbau	34
8: Verlauf der AF im Vorversuch	39
9: Dauer des Reflexverlustes in Versuch (V)	42
10: Zeitlicher Verlauf der AF im Versuch (V)	44
11: Zeitlicher Verlauf der Blutgasparameter im Versuch (V)	45
12: Zeitlicher Verlauf der HF im Versuch (V)	47
13: Zeitlicher Verlauf des P_m im Versuch (V)	48
14: Vergleich einer Ratte aus dem 1. Zusatzversuch (mit Naloxon) mit einem Kontrolltier	51
15: Verlauf der AF im 1. Zusatzversuch	52
16: Zeitlicher Verlauf der AF im Versuch (X)	55
17: Zeitlicher Verlauf der Blutgasparameter im Versuch (X)	56
18: Zeitlicher Verlauf der HF im Versuch (X)	57
19: Zeitlicher Verlauf des P_m im Versuch (X)	58
20: Zeitlicher Verlauf der AF im Versuch (Y)	61
21: Zeitlicher Verlauf der Blutgasparameter im Versuch (Y)	62

	Seite
Abb. 22: Zeitlicher Verlauf der HF im Versuch (Y)	63
23: Zeitlicher Verlauf des P_m im Versuch (Y)	64
24: Zeitlicher Verlauf der AF im Versuch (Z)	67
25: Zeitlicher Verlauf der Blutgasparameter im Versuch (Z)	68
26: Zeitlicher Verlauf der HF im Versuch (Z)	69
27: Zeitlicher Verlauf des P_m im Versuch (Z)	70
28: Zeitlicher Verlauf der AF, Vergleich	76
29: Zeitlicher Verlauf der Blutgaswerte, Vergleich	77
30: Zeitlicher Verlauf der HF, Vergleich	78
31: Zeitlicher Verlauf des P_m , Vergleich	79
32: Zeitlicher Verlauf der Anästhesie mit Carfentanyl und Etomidate bei Ratten	83

V. ZUSAMMENFASSUNG

Nach einer kurzen Beschreibung der gängigen Anästhesiemethoden bei Ratten wird die Kombination von Carfentanyl, einem starken, kurz wirksamen Analgetikum und Etomidate, einem kurz wirksamen Hypnotikum bei dieser Spezies vorgestellt. Die Wirkung von Carfentanyl und Etomidate wird einzeln und in der Kombination geprüft. Dabei werden 3 µg/kg Körpergewicht Carfentanyl und 15 mg/kg Körpergewicht Etomidate intramuskulär injiziert.

Es entsteht nach einer Induktionszeit von ca. 20 Minuten eine tiefe Sedation mit vollständiger Muskelrelaxation und guter Analgesie, die durchschnittlich 55 Minuten bis zur 75. Minute p. i. anhält. Darauf folgt eine Nachschlafphase von ca. 100 Minuten.

Als Atmungsparameter werden die Atemfrequenz und die Blutgase: Sauerstoffpartialdruck (P_{aO_2}), Kohlendioxidpartialdruck (P_{aCO_2}), pH-Wert (pH_a), Basenüberschuß (BE_a), Bicarbonatkonzentration ($HCO_3^-_a$) gemessen.

Als Kreislaufparameter werden der mittlere Blutdruck und die Herzfrequenz bestimmt.

Die Atmung wird stark, der Kreislauf wenig beeinflusst. Die Tiere erholen sich ausgezeichnet und sehr rasch. In der Praxis hat sich die Methode gut bewährt.

Die Carfentanylwirkung kann teilweise antagonisiert werden, andererseits sind Nachdosierungen zur Verlängerung der Wirkung möglich.

Verglichen mit den gleichaltrigen männlichen tendieren die weiblichen Tiere zu einer tieferen Anästhesie, was jedoch statistisch nicht gesichert werden kann.

Summary

After a short description of the methods of anaesthesia that have been experienced in rats, the combination of Carfentanyl, a potent, short-acting analgesic, and Etomidate, a short-acting hypnotic drug is presented in this species.

The effect of Carfentanyl and Etomidate has been tested alone and in combination. For that purpose 3 $\mu\text{g/kg}$ body weight Carfentanyl and 15 mg/kg body weight Etomidate has been injected intra-muscularly.

After an induction-time of ca 20 min deep sedation with total relaxation and good analgesia has been achieved of an average duration of 55 minutes onto the 75th minute. A sleeping-time of ca 100 minutes follows.

As respiration parameters, breathing rate and bloodgases as arterial oxygen tension (P_{aO_2}), arterial carbon dioxide tension (P_{aCO_2}), arterial pH (pH_{a}), base-excess (BE_{a}) and standard bicarbonat ($\text{HCO}_3^-_{\text{a}}$) are measured.

As circulation parameters mean arterial pressure and heart-rate are determined.

Respiration is depressed strongly but circulation is less influenced. The animals are recovering excellent and very quickly. The method has proved to be very useful in practice.

Carfentanyl can be antagonized partly and on the other side its effect can be prolonged by further doses.

The female animals are tending to a deeper anaesthesia than do the male animals of the same age; but this effect cannot be proved statistically.

VI. LITERATURANGABEN

- 1) Altland, P. D., H. F. Brubach, M. G. Parker:
Blood gases and acid-base values of unanaesthetized
rats exposed to hypoxia
Am. J. Physiol. 212 (1967) 142-148
- 2) Altman, P. L., D. S. Dittmer:
Blood and other body fluids
Federation of American Societies for Exp. Biology
Bethesda, Maryland, III. Auflage (1971)
- 3) Ascherl, R., G. Blümel, I. Wriedt-Lübbe, M. Rothe,
M. Birk, P. Wendt, O. Petrowicz, A. Stemberger:
Experimentelle Untersuchungen der Belastbarkeit
von Enterotomie- und Laparotomiewunden nach
intraabdomineller Applikation einer fibrinoly-
tischen Substanz
Institut für Experimentelle Chirurgie, TU München
noch unveröffentlicht
- 4) Baiker-Heberlein, M., P. Kenins, H. Kikillus,
H. M. Meinck:
Investigations on the site of the central nerveous
action of the short-acting hypnotic agent r(+)-ethyl
-1-(alpha-methyl-benzyl)imidazole-5-carboxylate
(etomidate) in cats
Anaesthesist 28(2) (Febr. 1979) 78-84
- 5) Beetz, K.-H.:
Blutgasanalysen (arteriell) nach 3 kurzwirkenden
i. v.-Hypnotika (Propanidid, Etomidate, Methohexital)
Diss. Med. Fak. München (1975)

- 6) Baumann, R., Ch. Bauer, H. Bartels:
Influence of chronic and acute hypoxia on oxygen
affinity and red cell 2,3-diphosphoglycerate of
rats and guinea-pigs
Resp. Physiol. 11 (1971) 135-144
- 7) Ben, M., R. L. Dixon, R. H. Adamson:
Anaesthesia in the rat.
Aus: Comparative anaesthesia in laboratory animals
Federation Proceedings 28(4) (1969) 1379-1585
- 8) Brass, W., J. O. Endler:
Untersuchungen zur Anaesthesie der Katze mit
Fentanyl und Methomidat
Kleintierpraxis 19 (1974) 90
- 9) Brückner, J. B., J. W. Gethmann, D. Patschke,
J. Tarnow, A. Weymar:
Studies on the circulatory effects of etomidate
in man
Anaesthesist 23 (1974) 322-330
- 10) Buelcke-Sam, J., J. F. Holson, J. J. Bazare,
J. F. Young:
Comparative stability of physiological parameters
during sustained anaesthesia in rats
Laboratory Animal Science 28(2) (1978) 157-162
- 11) Child, K. J., J. P. Currie, B. Davies, M. G. Dodds,
D. R. Pearce, D. J. Twissel:
The pharmacological properties in animals of CT 1341
- a new steroid anaesthetic agent (glaxo-CT 1341)
Brit. J. Anaesth. 43 (1971) 2-13

- 12) Colpaert, F. C., C. J. E. Niemegeers:
Pharmacology of the combined administration of
etomidate with fentanyl, droperidol or chlor-
diazepoxide
Janssen information (Aug. 1974)

- 13) Colvin, M. P., T. M. Savege, P. E. Newland, E. J.
M. Weaver, A. F. Waters, J. M. Brookes, R. Innis:
Cardiorespiratory changes following induction of
Anaesthesia with etomidate in patients with car-
diac disease
Brit. J. Anaesth. 51(6) (1979) 551-556

- 14) Doenicke, A., J. Kugler, G. Penzel, M. Laub, L.
Kalmar, J. Kilian, H. Beceny:
Hirnfunktion und Toleranzbreite nach Etomidate,
einem neuen barbituratfreien i. v.-applizierbaren
Hypnotikum
Anaesthesist 22 (1973) 357-366

- 15) Doenicke, A., D. Gabanyi, H. Lemcke, M. Schürk-
Bulich:
Kreislaufverhalten und Myokardfunktion nach drei
kurzwirkenden i. v.-Hypnotika: Etomidate, Propa-
nidid, Methohexital
Anaesthesist 23 (1974) 108

- 16) Doenicke, A., E. Wagner, K. H. Beetz:
Arterial blood gas analyses following 3 short-
acting i. v. hypnotics (propanidid, etomidate
and methohexitone)
Anaesthesist 22 (1973) 353-356

- 17) Doenicke, A., W. Lorenz, R. Beigl, H. Bececny, G. Uhlig, L. Kalmar, B. Praetorius, G. Mann:
Histamine releases after intravenous application of short-acting hypnotics. A comparison of Etomidate, Althesin (CT 1341) and Propanidid
Brit. J. Anaesth. 45 (1973) 1097
- 18) Downing, J. W., R. R. Buley, J. G. Brock-Utne, P. C. Houlton:
Etomidate for induction of anaesthesia at caesarean section. Comparison with thiopentone
Brit. J. Anaesth. 51 (1979) 135
- 19) Erhardt, W., R. Fritsch, P. Spenzinger, K. Christ:
Klinische und experimentelle Vergleichsuntersuchungen zwischen der Metomidate-Fentanyl und der Ketamin-Xylazin-Narkose bei der Katze
Archiv für tierärztl. Fortbildung, Kleintierkrankheiten; Schlüter'sche VA, Hannover (4) (1975) 56
- 20) Erhardt, W., R. Fritsch, K. Christ, P. Sprenzinger, G. Blümel:
Anaesthesia with fentanyl-metomidate in the cat and its effects on respiration and circulation
J. Small Animal Pract. 19 (1978) 401-407
- 21) Erhardt, W., G. Neumann, U. Pfeiffer, M. Birk, G. Blümel:
Die Kombination von Etomidate und Fentanyl als Kurz- und Einleitungsnarkose beim Hund in der experimentellen Medizin
Anaesthesist 27 (1978) 228-233

- 22) Erhardt, W., G. Neumann, U. Pfeiffer, D. Stenger, G. Blümel:
Die Fluanison-Fentanyl (Hypnorm)-Metomidate (Hypnodil)-Narkose beim Hund
Kleintierpraxis 23 (1978) 363-370
- 23) Erhardt, W., I. Wriedt-Lübbe, M. L. Schmeller, G. Neumann, Ch. Pfeiffer, U. Pfeiffer, W. Tölle, G. Blümel:
Anaesthesiologische Erfahrungen in der experimentellen Chirurgie
Anaesthesist 28 (1979) 359-367
- 24) Erhardt, W., C. Scholz, G. Neumann, A. Ippisch, W. Kraft, G. Blümel:
Die Anaesthesie der Ratte mit Carfentanyl und Etomidate
XVIII Wissenschaftliche Tagung der GV-SOLAS, Lausanne 28.-30. 5. 1980
- 25) Erhardt, W.:
persönliche Mitteilung
Oktober 1980
- 26) Famewo, C. E., C. O. Odugbesan:
Further experience with etomidate
Canad. Anaesth. Soc. J. 25 No 2 (1978) 130-132
- 27) Famewo, C. E., J. A. O. Magbagbeola, I. A. Ogunaike:
Plasma potassium, sodium and blood sugar following etomidate and suxamethonium
Anaesthesia 34(3) (1979) 278-280
- 28) Fleischhauer, H.:
Arterielle Blutgasanalysen nach drei i. v.-applizierbaren Hypnotika (Etomidate, Thiopental, Ro 5-4200)
Diss. München Universität FB 07 (1976)

- 29) Fragen, R. J., N. Caldwell, E. A. Brunner:
Clinical use of etomidate for anaesthesia induction:
A preliminary report
Anaesth. Analg. 55 (1976) 730-733

- 30) Fragen, R. J., N. Caldwell:
Comparison of a new formation of etomidate with
thiopental-side effects and awakening times
Anaesthesiology 50(3) (1979) 242-244

- 31) Garcia, D. A., C. E. Wrenn, D. Jansons, K. E. Maire:
Deep anaesthesia in the rat with the combined action
of droperidol-fentanyl and pentobarbital
Laboratory Animal Science 25(5) (1975) 585-587

- 32) Gauer, O. H., K. Kramer, R. Jung:
Hämodynamik des arteriellen Systems
Physiologie des Menschen, Band III, S. 177-222
Verlag Urban & Schwarzenberg, München 1972

- 33) Ghoneim, M. M., M. J. VanHamme:
Hydrolysis of etomidate
Anaesthesiology 50(3) (1979) 227-229

- 34) Götz, E.:
Wirkungen von Fentanyl, Droperidol und Etomidate
auf Sauerstoffverbrauch und Gluconeogenese in der
isolierten perfundierten Leber
Anaesthesist 23 (1974) 331-333

- 35) Gooding, J. M., G. Corssen:
Etomidate: an ultrashort-acting non-barbiturate
agent for anaesthesia induction
Anaesth. Analg. 55 (1976) 286-289

- 36) Gooding, J. M., G. Corssen:
Effect of etomidate on the cardiovascular system
Anaesth. Analg. 56 (1977) 717-719

- 37) Gooding, J. M., J. T. Weng, R. A. Smith, G. T.
Berninger, R. R. Kirby:
Cardiovascular and pulmonary responses following
etomidate induction of anaesthesia in patients with
demonstrated cardiac disease
Anaesth. Analg. 58(1) (1979) 40-41

- 38) Gray, L. H., J. M. Steadman:
Determination of the oxyhaemoglobin dissociation
curve for mouse and cat blood
J. Physiol. 175 (1964) 161-171

- 39) Green, C. J.:
Neuroleptanalgesic drug combinations in the anaesthe-
tic management of small laboratory animals
Laboratory Animals 9 (1975) 161-178

- 40) Green, C. J.:
Anaesthesia in experimental animals
Proceedings of the Royal Society of Medicine
69(5) (1976) 366-367

- 41) Green, C. J., M. J. Halsey, S. Precious, B.
Wardley-Smith:
Alphaxolone-Alphadolone anaesthesia in laboratory
animals
Laboratory animals 12 (1978) 85-89

- 42) Haehl, M. A.:
Die teratogene Wirkung von Etomidate an der Ratte
Med. Diss. München Universität FB 07 (1975)

- 43) Hamer, Ph., D. Heitmann:
Möglichkeiten und Grenzen der Neuroleptanalgesie
Anästhesiologische Informationen 4 (1975) 26

- 44) Hamp, W.:
Anästhesie beim Hund mit Droperidol i. m. und
Carfentanyl-Etomidate i. v.
Med. vet. Diss. in Vorbereitung

- 45) Hapke, H. J.:
Kompendium der Pharmakologie und Toxikologie, Teil II
Verlag M + H Scharper, Hannover (1976)

- 46) Hapke, H. J., E. Prigge:
Herz- und Kreislaufwirkungen von Azaperon (Stresnil)
Deutsche Tierärztl. Wochenschr. 20 (1979) 493-516

- 47) Hempelmann, G.:
Fortlaufende PO_2 -Messungen sowie hämodynamische Untersuchungen unter Etomidate bei myokardial vorgeschädigten Patienten
Anaesthesist 23 (1974) 423

- 48) Hempelmann, G., W. Seitz, S. Piepenbrock:
Kombination von Etomidate und Fentanyl
Anaesthesist 26 (1977) 231

- 49) Hendry, J. G., N. W. Lees, B. M. Miller:
Evaluation of etomidate (letter)
Brit. J. Anaesth. 51(5) (1979) 470

- 50) Heykants, J.:
The distribution, metabolism and excretion of etomidate in the rat. Comparative pharmacokinetic study of the two optical isomers of etomidate
Janssen Research Products Information
Service: Section 11 Biological Research Reports (1974)

- 51) Heykants, J. J. P., W. E. G. Meuldermans, D. J. M.,
Michiels, P. J. Lewi, P. A. J. Janssen:
Distribution, metabolism and excretion of etomidate,
a short-acting hypnotic drug in the rat. Comparative
study of R(+) and S(-)-Etomidate
Archives Internationales de Pharmacodynamie et de
Thérapie 216(1) (1975) 113
- 52) Hoffmann, G., H. Bentz, H. J. Christoph, K. Fischer,
Th. Hubrig, H. Klaus, E. Kolb, E. Kunter:
Abriß der Laboratoriumstierkunde
VEB Gustav Fischer Verlag Jena (1961)
- 53) Hofmeyer, J. M.:
The introduction of R 33799 in game immobilisation
procedures.
Report to Janssen Pharmaceutica (1970)
- 54) Holck, H. G. O., M. A. Kanan, L. M. Mills:
Studies upon the sex-difference in rats in tolerance
to certain barbiturates and to nicotine
J. Pharmacol. Exp. Ther. 60 (1937) 323-346
- 55) Holdcroft, A., M. Morgan, J. G. Whituran, J. Lumley:
Effect of dose and premedication on induction com-
plications with etomidate
Brit. J. Anaesth. 48 (1976) 199-205
- 56) Homma, J., Y. Ishiyama, M. Ebe:
Polygraphic studies on the effects of droperidol
(dehydrobenzperidol, R 4749) in albino rats
Tohoku J. Exp. Med. 108 (1972) 25-27

- 57) Horatz, K., R. Frey:
Die intravenöse Kurznarkose mit dem neuen Phenoxy-
essigsäure-Derivat Propanidid (Epontol)
Anaesthesist: Tagungsbericht 13(9) (1964) 319-320
- 58) Hughes, L. R., J. E. MacKenzie:
An Investigation of the centrally and peripherally
medicated cardiovascular effects of etomidate in
the rabbit
Brit. J. Anaesth. 50 (1978) 101
- 59) International Agency for Research on Cancer: IARC:
Monographs on the evaluation of carcinogenic risk of
chemicals to man: some antityroid and related sub-
stances, nitrofurans and industrial chemicals
IARC, Lyon, 7 (1974)
- 60) Ippisch, A.:
Persönliche Mitteilung, April 1980
- 61) Jagenau, A. H. M., R. Khonneux, R. S. Reneman:
Cardiovascular effects of the intravenously injected
short-acting hypnotics etomidate, methohexital and
propanidid in unanaesthetized dogs
Janssen Research Product Information Service
Section 11 Biological Research Reports (Dez. 1973)
- 62) Janssen Pharmaceutica
Carfentanyl (R 33799) Chemical quality control;
first analytical data (März 1976)
- 63) Janssen, P. A. J., C. J. E. Niemegeers, K. H. L.
Schellekens, F. J. Verbruggen, J. M. VanNieten:
The pharmacology of DHBP, a new potent and short-
acting neuroleptic agent chemically related to
Haloperidol
Arzneimittelforschung 13 (1963) 205-211

- 64) Janssen, P. A. J., C. J. E. Niemegeers, K. H. L.
Schellekens, F. M. Lenaerts:
Etomidate (R 16659), a potent short-acting and
realtive atoxic intravenous hypnotic agent in rats
Arzneimittelforschung 8 (1971) 1234-1243
- 65) Janssen Pharmaceutica
Anaesthetics for laboratory animals
Veterinary Department, Laboratory Report (Febr. 1973)
- 66) Janssen, P. A. J., C. J. E. Niemegeers, K. H. L.
Schellekens, F. M. Lenaerts:
Etomidate (R-(+)-Ethyl-1-(alpha-methyl-benzyl)-
imidazole-5-carboxylate (R 16659)
Arzneimittelforschung 21 (1971) 1234
- 67) Janssen, P. A. J., C. J. E. Niemegeers, R. P. H.
Marsboom:
Etomidate, a potent, non-barbiturate hypnotic.
Intravenous Etomidate in mice, rats, guinea-pigs,
rabbits and dogs
Arch. Intern. Pharm. Thér. 214 (1975) 92-132
- 68) Johnes, J. B., M. L. Simmons:
Innovar-Vet as an intramuscular anaesthetic for rats
Laboratory Animal Care 18(6) (1968) 642
- 69) Jung, S.:
Grundlagen für die Zucht und Haltung der wichtigsten
Versuchstiere
Gustav Fischer Verlag Jena (1962)
- 70) Kaczmarczyk, G., H. W. Reinhardt:
Arterial blood gas tensions and acid-base status of
Wistar-rats during thiopental and halothane anaesthesia
Laboratory Animal Science 25 (1975) 185-190

- 71) Kay, B.:
A dose-response relationship for etomidate, with
some observations on cumulation
Brit. J. Anaesth. 48 (1976) 213-216
- 72) Kay, B.:
A clinical assessment of the use of etomidate in
children
Brit. J. Anaesth. 48 (1976) 207-211
- 73) Kettler, D., H. Sonntag, U. Donath, D. Regensburger,
H. D. Schenk:
Haemodynamics, myocardial mechanics, oxygen require-
ment and oxygenation of the human heart during in-
duction of anaesthesia with etomidate
Anaesthesist 23 (1974) 116-121
- 74) Lagerweij, E., P. Th. Stolck:
A comparative investigation into some cardiovascular
parameters and bloodgases during anaesthesia in cats
with metomidate-fentanyl, acepromacin-ketamin-atropin
and xylazin-ketamin-atropin
Voorjaarsdagen 1974 of the Netherlands Small Animal
Veterinary Association (1974) S. 50
- 75) Leroy, M.:
L'anesthésie intra-musculaire chez les petits animaux
L'animal de Compagnie 9 (1968) 189-207
- 76) Lewi, P. J., J. J. P. Heykants, P. A. J. Janssen:
Intravenous pharmacokinetic profile in rats of etomidate,
a short-acting hypnotic drug
Archives internationales de Pharmacodynamie et de
Thérapie 220(1) (1976) 72

- 77) Lewis, G. E. jr., P. B. Jennings jr.:
Effective sedation of laboratory animals using
Innovar-Vet.
Lab. Anim. Sc. 22(3) (1972) 430

- 78) VanLiew, H. D.:
Oxygen and carbon dioxide in tissue and blood of
normal and acidotic rats
J. Appl. Physiol. 25(1968) 575-580

- 79) Livingston, A., A. E. Waterman:
Effects of repeated doses of ketamine on sleeping
times in rats
Brit. J. Pharmac. 57 (1976) 457

- 80) Livingston, A., A. E. Waterman:
Self induction of metabolism by ketamine in rats
Brit. J. Pharmac. 60 (1977) 296-297

- 81) Lumb, W. V.:
Small animal anaesthesia
Lea & Febiger, Philadelphia (1963) S. 200ff.

- 82) Marsboom, R.:
Neuroleptanalgesie bij Dieren: Algemeene Anesthesie
zonder Barbituraten
Tijdschr. Diergeneesk. 88 (1972) 214

- 83) Maulderly, J. L.:
An anaesthetic system for small laboratory animals
Laboratory animal science 25(3) 1975 331-333

- 84) McIntosh, B. M., J. Lumley, M. Morgan, P. Stradling:
Methohexitone and etomidate for bronchoscopy
Anaesthesia 34(3) (1979) 239-244

- 85) Mc Intyre, J. W. R.:
An introduction to general anaesthesia of experimental animals
Laboratory animals 5 (1971) 99-114
- 86) Merkschlager, M., H. H. Hiller:
Schmerzausschaltung bei Laboratoriumstieren
Berl. Münch. Tierärztl. Wochenschr. 88 (1975) 289-295
- 87) Meuldermans, W. E. G., W. F. J. Lawers, J. J. P. Heykants:
In vitro-metabolism of etomidate by rat liver fractions
Arch. Intern. Pharmacodyn. Thér. 221(1) (1976) 140
- 88) Miller, E. D. jr., J. R. Kistner, R. M. Epstein:
Whole body distribution of radioactively labelled microspheres in the rat during anaesthesia with halothane, enflurane or ketamine
Anaesthesiology 52 (1980) 296-302
- 89) Minoia, P., D. Mitolo-Chieppa:
Pharmacological and clinical properties of xylazine in cow and rat
Acta Medica Veterinaria 22 (1976) 63-71
- 90) Morgan, M., J. Lumley, J. G. Withwam:
Respiratory effects of etomidate
Brit. J. Anaesth. 49 (1977) 233-236
- 91) Moss, E., D. Powell, R. M. Gibson, D. G. McDowell:
Effect of etomidate on intracranial pressure and cerebral perfusion rate
Brit. J. Anaesth. 28(11) (1979) 347-352
- 92) Mulder, J. B., H. B. Johnson jr.:
Ketamine and promazine for anaesthesia in the rat
J. Am. Vet. Assoc. 173(9) (1978) 1252-1253

- 93) Nagel, M. L., W. W. Muir, K. Nguyen:
Comparison of the cardiopulmonary effects of
etomidate and thiamylal in dogs
From the departments of Vet. Physiology and Phar-
macology and Vet. Clinical Sciences
College of Vet. Med., The Ohio State University,
Columbus, Ohio 43210
- 94) Nelson, S. R., R. B. Howard, R. S. Cross, F. Samson:
Ketamine-induced changes in regional glucose utili-
sation in the rat brain
Anaesthesiology 52 (1980) 330-334
- 95) Neumann, G., W. Erhardt, B. Oberhuber, R. Fritsch,
G. Blümel:
A new high potent and short-acting analgesic,
Carfentanyl (R 33799), in combination with the
Hypnotic Agent, Etomidate (R 26490), as a method
of anaesthesia in guinea pigs
Res. Exp. Med. (Berl.) 177 (1980) 135-143
- 96) Oberhuber, B.:
Die Anaesthesie mit Carfentanyl und Etomidate beim
Meerschweinchen
Med. vet. Diss. in Vorbereitung
- 97) Oji, E., A. Holdcroft:
The ocular effects of etomidate
Anaesthesia 34(3) (1979) 245-149
- 98) Paterson, R. C., A. H. R. Rowe:
Surgical anaesthesia in conventional and gnotobiotic rats
Lab. Anim. Sci. 6 (1972) 147-154
- 99) Pelt, L. F. van:
Ketamine and xylazine for surgical anaesthesia in rats
J. Am. Vet. Assoc. 171(9) (1977) 842-844

- 100) Pfeifer, G., G. Tauberger, J. Schulte am Esch:
An experimental study of the effect of etomidate on
central sympatic activity, respiration and circulation
Prakt. Anaesth. 13(6) (1978) 495-501
- 101) Reneman, R. S., A. H. M. Jagenau, R. Xhomeux,
P. Laduron:
The cardiovascular pharmacology of etomidate
(R 26490), a new potent and short-acting intra-
venous hypnotic agent
Excerpta Medica International, Congress Series No 347,
Madrid (Sept. 1974) 152-156
- 102) Renon, A. M., J. Vernhiet, P. Macrez, P. Constant,
J. Billerey, M. Y. Khadaroo, J. M. Caillé:
Cerebral blood flow and metabolism during etomidate
anaesthesia in man
Brit. J. Anaesth. 50(10) (1978) 1047-1051
- 103) Rifat, K., Z. Gamulin, M. Gemperle:
Etomidate: effects cardiovasculaires du nouvel agent
anesthetique intravenieux
Can. Anaesth. Soc. J. 23 (1976) 492-504
- 104) Rifat, K., Z. Gamulin, M. Gemperle:
Action de l'Etomidate sur la respiration
Annales Anesth. Franç. (1976) 492-504
- 105) Rummel, W., E. Seifen:
Narkose, Injektion und Blutentnahme bei Versuchstieren
Klin. Wochenschr. 13 (1975) 324-329
- 106) Sachs, L.:
Angewandte Statistik
Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York (1974)

- 107) Scheunert, A., A. Trautmann:
Lehrbuch der Veterinär-Physiologie
Verlag Paul Parey Berlin, Hamburg (1976)

- 108) Sebesteny, A.:
Fire-risk-free anaesthesia of rodents with halothane
Laboratory animals 5 (1971) 225-231

- 109) Sievenpiper, T. S., S. A. Rice, F. McClendon,
J. C. Kosek, R. J. Mazze:
Renal effects of enflurane anaesthesia in Fischer
344 rats with pre-existing renal insufficiency
J. Pharmacol. Exp. Therapeutics 211(1) (1979) 36-41

- 110) Simmons, M. L.:
An anaesthetic unit for small laboratory animals
J. Applied Physiology 25(3) (1968) 324-325

- 111) Soma, L. R.:
Textbook of Veterinary Anaesthesia
Verlag C. Williams & Wilkins, Baltimore (1971)

- 112) Spanos, A., H. H. Chiu, C. Y. Tye:
Effects of etomidate given in repeated doses
Anaesth. Intensive Care 6(4) (1978) 337-341

- 113) Symoyens, J., J. Van Gestel:
Anaesthesia with metomidate and fentanyl in cats
Tijdschr. Diergeneesk. 99 (1974) 427

- 114) Schleifer, D.:
Thalamonal, ein vorteilhaftes Mittel zur Betäubung
kleiner Laboratoriumstiere
Klinische Wochenschrift 45 (1967) 887

- 115) Stickrod, G.:
Ketamine-Xylazine anaesthesia in the pregnant rat
J. Am. Vet. Med. Assoc. 175(9) (1979) 952-953
- 116) Strobels, G. E., G. Wollmann:
Pharmacology of anaesthetic agents
Federation Proceedings 28 (1969) 1386-1403
- 117) Stunkard, J. A., J. C. Miller:
An outline guide to general anaesthesia in exotic
species
Veterinary Medicine and Small Animal Clinician
(VM/SAC) 69(9) (1974) 1181
- 118) Tang, A. H., Schroeder, L. A.:
Spinal-cord depressant effects of ketamine and
etoxadrol in the cat and the rat
Anaesthesiology 39(1) (1973) 37-43
- 119) Tarnow, J., J. Passian, D. Patschke, A. Weymar,
J. B. Brückner:
Nierendurchblutung unter Etomidate
Anaesthesist 23 (1974) 421
- 120) Thayer, C. B., S. Lowe, W. C. Rubright:
Clinical evaluation of a combination of droperidol
and fentanyl as an anaesthetic for rat and hamster
J. Am. Vet. Med. Assoc. 161 (1972) 665
- 121) Tober-Meyer, B.:
Vorschläge zur Narkose bei Kaninchen, Meerschwein-
chen und kleinen Nagern
Kleintierpraxis 22 (1977) 335-346

- 122) Turek, Z., B. E. M. Ringnalda, L. J. C. Hoofd:
Cardiac output, arterial and mixed-venous O_2 -
saturation and blood O_2 -dissociation curve in
growing rats adapted to a simulated altitude of 3500 m
Pflüg. Arch. 335 (1972) 10-18
- 123) Urdinovic, S., K. Karoussos:
Experience with etomidate: a hypnotic for induction
of anaesthesia
J. Int. Med. Res. 6(6) (1978) 452-454
- 124) De Vos, U.:
The use of a new potent analgesic R 33799 (Janssen
Pharmaceutica) for the immobilisation of free-
ranging wild animals
Report to Janssen Pharmaceutica (1978)
Veterinary Report 103(4) (1978) 64-68
- 125) Wagner, U., L. Tschirner:
Untersuchungen über den Einfluß verschiedener
Narkotika auf die Säure-Basen-Verhältnisse und
den Sauerstoffpartialdruck der Ratte
Acta Biol. Med. German. 24 (1970) 353-359
- 126) Ward, G. S., D. O. Johnson, C. R. Roberts:
The use of CI 744 as an anaesthetic for laboratory
animals
Lab. Anim. Sci. 25(5) (1974) 737-742
- 127) Waterman, A. E., A. Livingston:
Effects of age and sex on ketamine anaesthesia in
the rat
Brit. J. Anaesth. 50 (1978) 885

- 128) Waterman, A. E., A. Livingston:
The development of tolerance to ketamine in rats and
the significance of hepatic metabolism
Brit. J. Pharmac. 64 (1978) 63-69
- 129) Weisbroth, S., J. Fudens:
Use of ketamine hydrochloride as an anesthetic in
laboratory rabbits, rats, mice, guinea-pigs
Lab. Anim. Sci. 22 (6) (1972) 901-906
- 130) Westhues, M., R. Fritsch:
Die Narkose der Tiere, Band II
Verlag Paul Parey Berlin Hamburg 1961
- 131) Weymar, A., F. Eigenheer, J. W. Gethmann, A. Reinecke,
D. Patschke, J. Tarnow, J. B. Brückner:
Tierexperimentelle Untersuchungen von Etomidate
(R 26490-Sulfat) auf den Kreislauf und die myo-
kardiale Sauerstoffversorgung
Anaesthesist 25 (1974) 150-157
- 132) Wijngaarden, I., van, W. Soudijn:
The metabolism and excretion of the analgesic
fentanyl by Wistar-rats
Life Sci. 7(1) (1968) 1239-1244
- 133) Wirth, W., F. Hofmeister:
Pharmakologische Untersuchungen mit Propanidid
Folia Med. 57(2) (1968) 179-206
- 134) Wurster, H.:
Die Atmungs- und Kreislaufbeeinflussung bei der
Neuroleptanalgesie des Hundes mit Dehydrobenzperidol
-Fentanyl (Thalamonal) im Vergleich zu Combelen-
Polamivet
Med. vet. Diss. München (1969)

- 135) Xhonneux, R., E. Carmeliet, R. S. Reneman:
The electrophysiological effects of etomidate
(R 26490), a new short-acting hypnotic in various
cardiac tissues
Excerpta Medica Intern. Congress. Series 157 (1974) 347
- 136) Zacharias, M., R. S. J. Clarke, J. W. Dundee,
S. B. Johnston:
Evaluation of three preparations of etomidate
Brit. J. Anaesth. 50(9) (1978) 925-929
- 137) Zacharias, M., J. W. Dundee, R. S. J. Clarke,
J. E. Hegarty:
Effect of preanaesthetic medication on etomidate
Brit. J. Anaesth. 51(2) (1979) 127- 133
- 138) Zistl, Paul:
Tierexperimentelle Untersuchungen über die Gefäß-
verträglichkeit von Etomidate
Diss. Med. Fak. München (1974)



DANKSAGUNG

Ich möchte mich nun bei all denjenigen bedanken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Herrn Prof. Dr. med. G. BLÜMEL danke ich für die Überlassung von Thema und Arbeitsplatz und für die jederzeit gewährte großzügige Unterstützung.

Herrn Prof. Dr. med. vet. W. KRAFT danke ich für die bereitwillige Übernahme der Arbeit in die tierärztliche Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München und für seine freundliche Beratung.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. vet. Dr. med. habil. W. ERHARDT für die geduldige und engagierte Leitung und Korrektur der Arbeit und für die ständige Ermutigung.

Allen Mitarbeitern des Institutes für Experimentelle Chirurgie der Technischen Universität München bin ich für ihre Hilfsbereitschaft und ihr freundliches Entgegenkommen zu großem Dank verpflichtet. Dabei haben mir besonders geholfen: Frau cand. med. A. IPPISCH bei den Operationen, Herr Dipl.-Ing. M. BIRK bei der Statistik, Frau G. STEJSKAL im Labor, Herr W. KOHLER bei technischen Schwierigkeiten, Herr G. NEUMANN beim Temperaturversuch, Frau Dr. med. vet. I. WRIEDT-LÜBBE bei der Histologie, Frau H. EBNER im Tierstall.

Herrn Th. MUNZ danke ich dafür, daß die Arbeit so schnell zu Papier gekommen ist.

Für die Überlassung von Medikamenten und Sachmitteln danke ich der Fa. JANSSEN PHARMACEUTICA, Beerse, Belgien, sehr.

Lebenslauf

Ich wurde am 22. 02. 1955 als Tochter des Chemikers Dr. Heinz Scholz und seiner Frau Anneliese, Diplom-Chemikerin, als erstes von drei Kindern in Augsburg geboren.

Dort besuchte ich ab Oktober 1961 bis zur 3. Klasse die Wittelsbacher Grundschule. Ab Januar 1964 besuchte ich die Grundschule in Riedlingen/Donau.

Am 27. April 1965 wechselte ich in den mathematisch-naturwissenschaftlichen Zweig des Kreisgymnasiums Riedlingen. Am 7. Juni 1973 bestand ich dort die Abiturprüfung.

Vom Wintersemester 1973/74 bis zum Sommersemester 1979 studierte ich Veterinärmedizin am Fachbereich 08 der Freien Universität Berlin.

Am 5. Juli 1979 bestand ich den 3. Teil des Staatsexamens und bekam am 16. Juli 1979 die Approbation als Tierarzt.

Von Dezember 1979 bis November 1980 arbeitete ich im Institut für Experimentelle Chirurgie der Technischen Universität München an meiner Dissertationsarbeit.

Druck: Behr-Fotodruck
Telefon: (0711) 62 61 18
Reinsburgstraße 84
7000 Stuttgart 1